

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 3 | September 2019

ARZNEIMITTEL IM BLICK

25 Jahre Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte –
Verbraucherschutz, technologischer Fortschritt und Globalisierung 03

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Direkte orale Antikoagulanzen: Keine Anwendung bei Patienten
mit Antiphospholipidsyndrom 04

FORSCHUNG

Domperidon – Wirksamkeit der Sicherheitsmaßnahmen zur Minimierung
von kardialen Risiken 13

NEUES IN KÜRZE

Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) als Teil der
Risikokommunikation resultierend aus europäischen Risikobewertungsverfahren
und ihre nationale Umsetzung in Deutschland als Rote-Hand-Brief 21

PRAC-MELDUNGEN

Daten zur Aluminiumkinetik nach Verabreichung von aluminiumbasierten
Adjuvanzen in Ratten 31

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Meldungen aus BfArM und PEI 35

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2019 36
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den
Empfehlungen des PRAC zu Signalen 42

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 48

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/bulletin) bestellt oder abonniert werden.

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/bulletin und www.pei.de/bulletin-sicherheit).

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche und männliche Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubstanzen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommission.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: Seit April 2009 haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/uaw-meldebogen
www.pei.de/meldeformulare-human

// 25 Jahre Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – Verbraucherschutz, technologischer Fortschritt und Globalisierung //

Liebe Leserinnen und Leser,

seit 25 Jahren arbeitet das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) dafür, dass Bürgerinnen und Bürgern sichere und wirksame Arzneimittel und Medizinprodukte zur Verfügung stehen. 25 Jahre sind angesichts der Dynamik der wissenschaftlich-technischen und ökonomisch-gesellschaftlichen Evolution eine sehr lange Zeit. Das wird auch bei der Betrachtung der Entwicklung des BfArM deutlich.

An dieser Stelle möchte ich nur schlagwortartig einige Themen dieses vergangenen Vierteljahrhunderts erwähnen: den Umzug des Instituts von Berlin nach Bonn, die Arzneimittelnachzulassung, die Europäisierung und Globalisierung unserer Aufgaben, die zunehmende Verlagerung der Arzneimittelproduktion in das Ausland und die Zunahme von Arzneimittelfälschungen, den Forschungsausbau im BfArM, die Einrichtung der Cannabis-Agentur sowie die stark zunehmende Digitalisierung von Medizinprodukten.

Mein Augenmerk liegt aktuell vor allem auf den sich im enormen Tempo weiterentwickelnden Informationstechnologien, die uns bei der Forschung, Innovation und technologischen Leistungsfähigkeit gänzlich neue Chancen eröffnen und ermöglichen, die Digitalisierung im Gesundheitsbereich mitzugestalten und voranzubringen.

Diese Prozesse verändern die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten und stellen neue Produkte, wie Programme und Apps, den Patientinnen und Patienten zur Verfügung.

Daher wird die beschlossene Bündelung der Expertise des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) und des BfArM eine gemeinsame Einrichtung schaffen, die national und international als ein exzellenter Ansprech- und Kooperationspartner zur Verfügung stehen wird.

Zum Nutzen der Verbraucherinnen und Verbraucher baut das BfArM seine Kompetenz und Forschung konsequent weiter aus. Wir bieten u. a. Kommunikationsplattformen – wie wissenschaftliche Veranstaltungen und Beratungen sowie das Innovationsbüro – und führen mit unseren akademischen Partnern gemeinsame Forschungsprojekte durch.

Patientinnen und Patienten, Akteure aus dem Gesundheitsbereich, Wissenschaft und Unternehmen möchte ich auf diesem Weg einladen, gemeinsam mit uns all diese Chancen zu nutzen, um den medizinischen Fortschritt voranzubringen.

Prof. Dr. Karl Broich

// Direkte orale Antikoagulanzen: Keine Anwendung bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom //

B. SACHS

M. FRIZLER

(BfArM)

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine klinisch heterogene, systemische Autoimmunerkrankung, die sich klinisch durch arterielle oder venöse Thrombosen und/oder Schwangerschaftskomplikationen manifestiert. Gemeinsam ist allen Verlaufsformen der Nachweis krankheitstypischer Antikörper.¹⁻³ Vitamin-K-Antagonisten sind zentraler Bestandteil der Therapie von APS-Patienten mit stattgehabter venöser oder arterieller Thrombose.⁴

Im September 2018 wurden die Ergebnisse der TRAPS-Studie veröffentlicht.⁵ In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit eines direkten oralen Antikoagulans (Rivaroxaban) im Vergleich zu dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin bei Hochrisikopatienten mit APS untersucht. Aufgrund eines Ungleichgewichtes an thromboembolischen Ereignissen bei Patienten im Rivaroxaban-Arm musste die Studie vorzeitig beendet werden.⁵

In diesem Artikel werden allgemeine Informationen zum APS und Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst. Abschließend werden die regulatorischen Maßnahmen vorgestellt, die aufgrund der neuen Erkenntnisse eingeleitet wurden.

ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM – HISTORIE

Das Antiphospholipidsyndrom ist erst in den letzten Jahrzehnten durch Graham Hughes als eine eigenständige Krankheit erkannt worden.^{1, 6-8} In den 1980er Jahren beschrieb er Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, die Antikörper gegen das Phospholipid Cardiolipin, eine verlängerte Blutungszeit* und anamnestisch arterielle oder venöse Thrombosen oder Fehlgeburten aufwiesen. Das Krankheitsbild wurde zunächst Anticardiolipinsyndrom oder nach seinem Erstbeschreiber Hughes-Syndrom genannt. Nachdem weitere Antikörper gegen andere Phospholipidstrukturen gefunden wurden, wurde der Name Antiphospholipidsyndrom (APS) gebräuchlich.^{1, 7, 8} Initial wurde postuliert, dass diese Antikörper direkt an Phospholipide binden. Später zeigte sich, dass die Bindung auch indirekt erfolgen kann, indem die Antikörper an Plasmaproteine binden, die Phospholipide enthalten.⁹ Als mögliche Targets werden unter anderen β 2-Glycoprotein I, Phosphatidylserin, gewebespezifischer Plasminogenaktivator, Plasmin, Thrombin, Prothrombin, Antithrombin III, aktiviertes Protein C und Annexin V genannt.⁹

DEFINITION UND DIAGNOSE DES APS

Das APS wird heute als eine systemische Autoimmunerkrankung beschrieben, die durch arterielle oder venöse Thrombosen und/oder Schwangerschaftskomplikationen (meist mehrfache Fehlgeburten) in Verbindung mit dem Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern (AP-AK) gekennzeichnet ist.¹⁻³ Bei den AP-AK werden das sogenannte Lupus-Antikoagulans sowie Anticardiolipin-Antikörper und Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper unterschieden.^{2, 12}

* Bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom (APS) liegt trotz erhöhter Thromboseneigung eine Verlängerung phospholipidabhängiger Gerinnungstests vor. Zu solchen Gerinnungstests zählt beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Es handelt sich dabei um ein In-vitro-Phänomen, das aus einer Interaktion der Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans) mit Phospholipiden im eingesetzten Starterreagenz resultiert, wodurch reagenzabhängig eine Verlängerung der aPTT entstehen kann.^{10, 11}

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der zuletzt 2006 aktualisierten (Sapporo-Sydney-) Kriterien, die das Vorhandensein von mindestens einem klinischen und einem serologischen (Nachweis von Antikörpern) Kriterium fordern.²

UNTERTEILUNG DES APS IN PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE FORMEN

Das APS kann primär, d. h. allein (ca. 55 Prozent) oder im Zusammenhang mit einer Autoimmunerkrankung (ca. 35 Prozent), oft einem systemischen Lupus erythematodes (SLE), auftreten. In der Literatur wird dann häufig der Begriff „sekundäres APS“ verwendet.^{1,3,13,14} Ca. 20 Prozent der Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) entwickeln ein APS.¹ Eine internationale Konsensdefinition spricht sich allerdings gegen die Verwendung des Begriffes „sekundäres APS“ aus, da die meisten Patienten mit einem sogenannten sekundären APS an einem SLE leiden.²

Eine weitere Unterteilung, die sich an einer unterschiedlichen Pathophysiologie orientiert, differenziert ein thrombotisches APS von einem APS im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft.^{14,15}

EPIDEMIOLOGIE DES APS

Die Prävalenz des APS soll 40 bis 50 Fälle pro 100.000 Personen betragen. Die Inzidenz wird in der Literatur mit fünf Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr angegeben.^{3,16}

85 Prozent der Patienten sind Literaturangaben zufolge zwischen 15 und 50 Jahre alt.¹⁴ Das mittlere Alter bei Krankheitsdiagnose beträgt 31 Jahre.¹ Daher ist das APS vor allem eine Erkrankung des jüngeren bis mittleren Erwachsenenalters.^{1,3}

Bezogen auf alle Formen des APS sind Frauen häufiger betroffen als Männer.¹ Dahingegen zeigt das thrombotische APS (ohne das schwangerschaftsassozierte APS) bei Patienten ohne SLE keine Geschlechtspräferenz.¹⁴

MORTALITÄT

In einer Kohorte unselektierter APS-Fälle betrug die Fünfjahresmortalität bei Menschen mit APS 5,3 Prozent. Zusätzlich zu thromboembolischen Ereignissen waren Infektionen und Blutungen für 1/3 aller Todesfälle ursächlich.¹⁷

PRÄVALENZ DER AP-AK

AP-AK, die ein diagnostisches Kriterium für das APS darstellen, finden sich auch bei ca. ein bis fünf Prozent der Normalbevölkerung, z. B. bei bakteriellen oder viralen Infektionen oder bei Malignomen.^{1,3,18,19} So war die Syphilis die erste Infektionserkrankung, bei der AP-AK nachgewiesen wurden.¹ Oft weisen diese Antikörper dann einen niedrigen Titer auf, die vom IgM-Typ¹⁴ und nur transient vorhanden bzw. nachweisbar sind. In der Regel sind sie nicht mit einer klinischen Symptomatik verbunden.^{1,14} Es wurde vermutet, dass solche AP-AK bei Infektionserkrankungen aufgrund einer molekularen Mimikry zwischen dem Pathogen und dem Beta-2-Glycoprotein I entstehen.¹⁴

KLINIK DES APS

Eine Besonderheit des APS ist es, dass thromboembolische Ereignisse, anders als es typischerweise bei erblichen Thrombophilien der Fall ist, im venösen und arteriellen System auftreten können. Diese können sich in den Extremitäten oder inneren Organen manifestieren. Dementsprechend umfasst die klinische Symptomatik beispielsweise tiefe Beinvenenthrombosen und ihre Folgekomplikationen

wie Lungenembolien oder das postthrombotische Syndrom. Thrombosen in den Arterien von Organen können je nach betroffenem Organ zu Herzinfarkten, transitorisch ischämischen Attacken (TIA) oder Schlaganfällen führen.^{1–3, 20} Am häufigsten sind im venösen System die tiefen Beinvenen und im arteriellen System die Hirnarterien betroffen.^{14, 17, 21} In einer großen Gruppe unselektierter APS-Fälle waren häufige klinischen Manifestationen tiefe Venenthrombosen (38,9%), Thrombozytopenien (29,6%), Livedo reticularis (24,1%), Schlaganfall (19,8%), Lungenembolien (14,1%) und TIA (11,1%).¹⁷

Haut

Wenn kleine Hautgefäße thrombosieren, entsteht das typische Bild der Livedo racemosa. Die Livedo racemosa, beispielsweise im Rahmen eines APS, ist im deutschen Sprachgebrauch unter Berücksichtigung ihrer bizarren Zeichnung („Blitzfiguren“) abzugrenzen von der Livedo reticularis (Cutis marmorata). Letztere weist eine eher ring- oder netzartige Zeichnung auf, bildet sich bei Wärme zurück und ist ohne Krankheitswert. Sie findet sich in der Regel an den Extremitäten, während sich die Livedo racemosa (auch) am Stamm und dem Gesäß manifestiert^{22, 23} (siehe Abbildungen 1a und 1b). Die Livedo racemosa ist die häufigste dermatologische Manifestationsform des APS und gilt als unabhängiger Risikofaktor für thrombotische Ereignisse.²² Daher besteht die Möglichkeit, allein durch die sichtbaren Hautsymptome auf ein mögliches APS aufmerksam zu werden.²⁴

Es ist schwierig, eine verlässliche Häufigkeitsangabe zum Auftreten einer Livedo racemosa bei Patienten mit APS aufzuführen. Dies liegt daran, dass die angloamerikanische Fachliteratur oft nur den (Ober-) Begriff Livedo reticularis^{22, 23, 25} verwendet. Daher ist nicht eindeutig klar, welche Form gemeint ist. So wird die Prävalenz einer Livedo reticularis in einer Publikation mit 24 Prozent angegeben.¹⁷ Bei 17 bis 40 Prozent soll sie als initiales Symptom der Erkrankung aufgetreten sein.^{22–24}



Abbildung 1a:
Livedo reticularis (Cutis marmorata) mit gleichmäßiger, nicht unterbrochener Netzzeichnung

Quelle: Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); www.mayoclinic.org/livedo-reticularis/img-20006069

(Used with permission of Mayo Foundation for Medical Education and Research, all rights reserved.)



Abbildung 1b:
Livedo racemosa mit unterbrochener Ringstruktur

Quelle: your-doctor.net

Schwangerschaft

Das APS in der Schwangerschaft manifestiert sich beispielsweise mit spontanen Fehl- oder Frühgeburten, intrauteriner Wachstumsverzögerung aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie.^{1, 2, 14}

Katastrophales APS (CAPS)

Die Maximalvariante des APS, bei der viele Gefäße gleichzeitig thrombosieren (thrombotischer Sturm) wird als katastrophales APS beschrieben. Infolge von Gefäßverschlüssen in mehreren Organen kann es zu einem Multiorganversagen kommen. Es tritt bei weniger als einem Prozent der Menschen mit APS auf.^{1, 3, 26, 27} Unbehandelt verläuft es Literaturangaben zufolge in 30 bis 50 Prozent der Fälle tödlich.^{14, 26, 27}

INDIVIDUELLES THROMBOSERISIKO

Das Thromboserisiko beim APS variiert individuell. Dem Vorhandensein des Lupus-Antikoagulans kommt allerdings ein hoher Vorhersagewert für klinische Ereignisse zu.²⁸ Deswegen definiert der Nachweis von Lupus-Antikoagulans bereits ein Hochrisikoprofil.⁴ Das höchste Thromboserisiko besteht aber für Patienten, bei denen sich alle drei Antikörper nachweisen lassen (dreifach-positive Patienten).^{3, 5, 29}

In einer prospektiven Multicenterstudie lag die kumulative Inzidenz für thromboembolische Ereignisse nach zehn Jahren bei dreifach-positiven Patienten bei 37,1 Prozent (95%-KI: 19,9–54,3 %). Bei der multivariaten Analyse waren das männliche Geschlecht (HR: 4,4; 95%-KI: 1,5–13,1; $p=0,007$) und die Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (HR: 3,3; 95%-KI: 1,3–8,5; $p=0,01$) unabhängige Prädiktoren für thromboembolische Ereignisse.²⁹

ZUSÄTZLICHES RISIKO BEI VORHANDENSEIN KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOREN

Darüber hinaus können kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Rauchen und Bluthochdruck) das Thromboserisiko bei Vorhandensein von AP-AK weiter erhöhen.^{3, 4, 14, 30} Daher sollten Patienten mit AP-AK auch hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht werden.^{3, 6, 30}

Hormonale Kontrazeptiva erhöhen das Thromboserisiko. Deshalb sollten Frauen mit APS alternative Verhütungsmethoden anwenden.¹ Bei längerer Immobilisierung wird eine Thromboseprophylaxe empfohlen.¹

ÄTIOLOGIE DES APS

APS ist eine multifaktorielle Autoimmunerkrankung, deren Pathogenese noch weitgehend ungeklärt ist.²⁰ Familiäre Häufungen des APS lassen eine genetische Komponente vermuten. So könnte möglicherweise eine genetische Disposition zur Entwicklung von AP-AK das Auftreten von Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen begünstigen.^{1, 14, 31} Das Auftreten eines sekundären APS bei bestehendem SLE könnte durch eine Überlappung von Genvarianten begünstigt werden.¹⁴

Nicht bei allen Patienten mit hohen AP-AK treten Thrombosen oder geburtshilfliche Komplikationen auf. Ein ätiologisch-pathophysiologisches Modell geht davon aus, dass zunächst das Endothel geschädigt wird, beispielsweise durch Infektionen, Operationen oder chronische Beeinträchtigungen, bevor es bei Patienten mit AP-AK in einem zweiten Schritt zur Ausbildung von Thrombosen kommt. Allerdings lassen sich in vielen Fällen solche initialen Ereignisse nicht identifizieren.^{1, 32}

Warum sich bei einigen Patienten ein thrombotisches APS und bei anderen ein schwangerschaftsassoziertes APS ausbildet, ist unklar.¹

THERAPIE DES APS

Bei Patienten mit APS bzw. bei Nachweis von AP-AK kann bei der Therapie gegen thromboembolische Ereignisse prinzipiell unterschieden werden zwischen

- der primären Thromboseprävention (prophylaktische Behandlung von Patienten mit Nachweis von AP-AK, die aber keine klinischen Symptome zeigen),
- der sekundären Thromboseprävention, also der Therapie von APS-Patienten, bei denen bereits ein thromboembolisches Ereignis aufgetreten ist,
- der Akuttherapie thromboembolischer Ereignisse sowie
- der Therapie des APS in der Schwangerschaft und
- der Therapie des katastrophalen APS.^{1, 4, 14}

Da es hier um eine Einordnung der TRAPS-Studie geht, beschränkt sich die folgende Darstellung auf die sekundäre Prävention von Thrombosen bei Patienten mit APS. In Bezug auf die Therapiestrategien bei den anderen Formen des APS wird auf die Literatur, insbesondere auf die aktuellen Empfehlungen der europäischen Rheumaliga verwiesen.^{4, 14}

SEKUNDÄRE THROMBOSEPRÄVENTION BEI APS

Das übergeordnete Behandlungsziel ist es, erneute thromboembolische Ereignisse zu vermeiden. Den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) kommt dabei eine wesentliche Rolle innerhalb des Therapieregimes zu.^{33, 34}

Dabei variiert die sekundäre Thromboseprävention bei Patienten mit APS in Abhängigkeit davon, ob die stattgehabte Thrombose das venöse oder das arterielle System betraf.

- a) Patienten mit APS und stattgehabter erster venöser Thrombose sollten eine Dauertherapie mit VKA mit einem international normalisierten Verhältnis (INR)-Zielwert von 2–3 erhalten.⁴
- b) Patienten mit APS und stattgehabter erster arterieller Thrombose sollten ebenfalls eine Dauertherapie mit VKA erhalten. Der INR-Zielwert wird in Abhängigkeit von dem individuellen Thrombose- und Blutungsrisiko auf 2–3 oder 3–4 festgelegt.⁴

Wenn es bei beiden Patientengruppen trotz antithrombotischer Therapie zu erneuten Thrombosen kommt, kann zusätzlich ASS in antithrombotischer Dosierung gegeben oder der INR-Zielwert auf 3–4 angehoben werden, falls noch nicht erfolgt. Alternativ kann auch eine Therapie mit niedermolekularem Heparin durchgeführt werden.⁴

PROBLEME BEI DER THERAPIE DES APS MIT VITAMIN-K-ANTAGONISTEN

Allerdings ist die Therapie mit VKA im klinischen Alltag nicht immer unproblematisch, da es zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln kommen kann. Sie erfordert eine suffiziente Überwachung der individuell angestrebten INR.^{33, 34} Bei zu niedrigen INR-Werten kann es zu thromboembolischen Komplikationen, bei zu hohen Werten zu Blutungen kommen.⁵ Auch wenn die Bestimmung der Thromboplastinzeit (PT), die der Berechnung des INR-Wertes zugrunde liegt, in den meisten Fällen zuverlässige Ergebnisse liefert, wurde außerdem in der Vergangenheit in der wissenschaftlichen Literatur darüber diskutiert, ob AP-AK die Thromboplastinzeit abhängig von dem eingesetzten Thromboplastin beeinflussen und so ihre Bestimmung beeinträchtigen können.^{34, 35} Daher wurden in den letzten Jahren auch direkte orale Antikoagulanzen zur Therapie des APS eingesetzt.

GERINNUNGSHEMMUNG MIT DIREKTEN ORALEN ANTIKOAGULANZIEN

VKA hemmen die Gerinnung indirekt, indem sie die Vitamin-K-abhängige Synthese verschiedener Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) sowie von Protein C und Protein S vermindern. „Direkte“ orale Antikoagulanzen (DOAK) hemmen die Blutgerinnungsfaktoren IIa bzw. Xa direkt.^{15, 34, 36} Als ein Vorteil der DOAK wird angeführt, dass ihre Pharmakodynamik und -kinetik relativ gut vorhersehbar sind und deshalb auch keine routinemäßige Kontrolle der Gerinnungsfunktion notwendig ist.^{12, 15}

Die derzeit in der EU zugelassenen DOAK sind Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban. Die für Erwachsene zugelassenen Indikationen aller DOAK umfassen u. a. die Behandlung und Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) und die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren.³⁷ Für weitere zugelassene Indikationen wird auf die Fachinformationen der Arzneimittel verwiesen.

Ein Einsatz der DOAK bei Patienten mit APS, bei denen sonst keine zugelassene Indikation vorlag und die nicht im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden, erfolgte also im Sinne einer Off-Label-Anwendung.

PUBLIZIERTE ERGEBNISSE ZUM EINSATZ DER DOAK BEI APS

Über den Einsatz der DOAK bei Patienten mit APS wurde in verschiedenen Fallserien,¹² in einer randomisierten Studie⁵ sowie zusammenfassend in einer Metaanalyse¹² berichtet.

Trigger-Studie TRAPS

In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie (**T**rial on **R**ivaroxaban in **A**nti-**P**hospholipid **S**yndrome, TRAPS)⁵ wurde Rivaroxaban mit Warfarin verglichen. Das Patientenkollektiv bestand aus Hochrisikopatienten mit APS (dreifach-positiv für Lupus Antikoagulans, Anticardiolipin- und Anti- β 2-Glycoprotein-I-Antikörper) mit einer Thrombose in der Vorgeschichte.^{5, 37} Die Studie wurde auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 569 Tagen vorzeitig beendet.

Zum Zeitpunkt des Studienabbruches waren 120 Patienten eingeschlossen (Rivaroxaban: 59; Warfarin: 61). Grund des Studienabbruchs war, dass der zusammengesetzte primäre Endpunkt (thromboembolische Ereignisse, stärkere Blutungen, Tod aufgrund vaskulärer Ereignisse) bei elf Patienten im Rivaroxaban-Arm, aber nur bei zwei Patienten im Warfarin-Arm auftrat (HR: 6,7; 95 %-KI: 1,5–30,5; $p=0,01$). Im Rivaroxaban-Arm traten sieben thromboembolische (vier ischämische Schlaganfälle und drei Myokardinfarkte) und vier größere Blutungsereignisse auf. Im Warfarin-Arm wurden keine thromboembolischen Ereignisse und zwei größere Blutungsereignisse beobachtet.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Verwendung von Rivaroxaban bei Hochrisikopatienten mit APS mit einer erhöhten Rate von Ereignissen im Vergleich zu Warfarin verbunden war und somit keinen Nutzen zeigte.^{5, 37, 38} Interessanterweise traten die thromboembolischen Ereignisse unter Rivaroxaban alle im arteriellen System auf. Allerdings merken die Autoren an, dass daraus nicht abgeleitet werden kann, dass Rivaroxaban sicher bei Patienten mit venösen Thromboembolien in der Vorgeschichte angewendet werden kann.⁵

Metaanalyse von Dufrost et al.

Neben der o. g. randomisierten Studie wurde kürzlich eine Metaanalyse publiziert,¹² die auf publizierten Daten von 47 Studien zu thromboembolischen Ereignissen bei APS-Patienten unter Therapie mit DOAK

REFERENZEN

1. Gromnica-Ihle E: Das Antiphospholipidsyndrom. In: Schneider M: Lupus erythematosus: Information für Erkrankte, Angehörige und Betreuende. S. 41-46. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2017
2. Miyakis S et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;295-306
3. Bala MM et al.: Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017;10: CD012169
4. Tektonidou MG et al.: EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
5. Pengo V et al.: Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-1371
6. Andreoli L et al.: Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1869-1873
7. Khamashta MA: Hughes syndrome: History. <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/206/3-8.pdf>
8. Hughes GRV: Hughes syndrome – the syndrome behind the name (otherwise known as antiphospholipid syndrome). *Isr Med Assoc J.* 1999;1(2):100-103
9. Radic M et al.: Cellular and molecular mechanisms of anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:969
10. Teruya J et al.: Lupus anticoagulant assays: Questions answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):885-889
11. Sangle NA et al.: Antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(9):1092-1096
12. Dufrost V et al.: Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results

beruhte. Von 447 eingeschlossenen APS-Patienten, die mit DOAK behandelt wurden, entwickelten 73 thromboembolische Ereignisse (16 %; 16,9 % unter Faktor-Xa-Antagonisten und 15 % unter Dabigatran). Die durchschnittliche Zeitdauer unter DOAK bis zum Auftreten der thromboembolischen Ereignisse betrug 12,5 Monate. Hochrisiko-APS-Patienten (dreifach-positiv) hatten ein vierfach höheres Risiko für Thrombosen im Vergleich zu anderen APS-Patienten (56 % vs. 23 %; OR: 4,3; 95 %-KI: 2,3–7,7; $p < 0,0001$). Die Autoren folgerten, dass DOAK bei allen APS-Patienten nicht effektiv sind und daher bei diesen nicht routinemäßig angewendet werden sollten.

Vermutete Gründe für verminderte Wirksamkeit von Rivaroxaban

Pengo et al. und von Dufrost et al. spekulieren in ihren Arbeiten, warum unter Rivaroxaban eine erhöhte Rate an arteriellen thromboembolischen Ereignissen aufgetreten war. Als mögliche Gründe werden u. a. eine schlechte Compliance oder eine pharmakologisch nicht ausreichende Plasmakonzentration diskutiert.^{5,12} Pengo et al. verweisen auf tierexperimentelle Daten, die zeigen, dass für die Prävention arterieller Ereignisse höhere Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen notwendig sind als für die Prävention venöser Ereignisse.^{5,39} In einer randomisierten Studie (RAPS), die nur solche Patienten mit APS untersuchte, die aufgrund einer venösen Thrombose Warfarin erhielten,⁴⁰ wurden 116 Patienten auf eine Weiterbehandlung mit Warfarin oder Therapie mit 20 mg Rivaroxaban täglich randomisiert. Der primäre Endpunkt war nicht klinisch, sondern erfasste einen pharmakodynamischen Parameter, die prozentuale Änderung des endogenen Thrombinpotenzials vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tag 42 der Behandlung. Dieses war in der Rivaroxabangruppe signifikant höher, die Intensität der Antikoagulation war unter Rivaroxaban geringer. Andererseits war die maximale Thrombinbildung niedriger mit Rivaroxaban und das Thrombogramm deutete nicht auf Unterschiede im thrombogenen Risiko hin. Da auch keine Thrombosen oder stärkere Blutungen auftraten, sahen die Autoren eine Therapie mit Rivaroxaban als eine mögliche Alternative beim APS mit stattgehabtem venösem thromboembolischem Ereignis, die jedoch weiter untersucht werden müsste.⁴⁰

Von den Autoren der TRAPS-Studie sowie der o.g. Metaanalyse wurde auch diskutiert, ob die unterschiedlichen Wirkmechanismen ggf. eine Erklärung für die Studienergebnisse liefern könnten. So hemmen VKA die Synthese aller Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie von Protein C und S.^{5,12,40} DOAK hingegen hemmen selektiv die Gerinnungsfaktoren Xa oder IIa.^{5,12} Es ist denkbar, dass die multiplen Ansatzpunkte der VKA bei APS von Vorteil sind.

Aktuelle Studie in den USA: Astro-APS/Protokolländerung

In den USA läuft zurzeit eine weitere prospektive, randomisierte Studie, welche die Therapie von Apixaban im Vergleich zu Warfarin (Ziel-INR: 2–3) bei der sekundären Prävention einer Thrombose bei APS mit stattgehabter Thrombose untersucht. Die primären klinischen Endpunkte sind arterielle oder venöse Thrombosen, Todesfälle durch Thrombosen sowie schwere Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen über einen Zeitraum von einem Jahr. Im Jahr 2017 wurde eine Modifikation des Protokolls publiziert. Dort heißt es, dass das Data Safety Monitoring Board aufgrund einer höheren als der erwarteten Rate von Schlaganfällen im Apixaban-Arm u. a. beschlossen hat, nur noch Patienten mit stattgehabter venöser Thrombose einzuschließen.^{41,42}

EMPFEHLUNGEN DER FACHGESELLSCHAFTEN

Nach den aktuellen Empfehlungen der europäischen Rheumaliga aus dem Jahr 2019 soll Rivaroxaban nicht bei dreifach-positiven APS-Patienten angewendet werden. Weiter heißt es allerdings, dass eine

from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011-1021

13. Cervera R et al.: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2002;46(4):1019-1027

14. Linnemann B: Antiphospholipid syndrome – an update. *VASA.* 2018;47(6):451-464

15. Arachchilage DJ et al.: Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2017;178(2):181-195

16. Gómez-Puerta JA et al.: Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity.* 2014;48-49:20-25

17. Cervera R et al.: The Euro-Phospholipid project: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):889-893

18. Petri M: Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmunity.* 2000;15:145-151

19. George D et al.: Antiphospholipid syndrome. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(2):115-125

20. Chaturvedi S et al.: Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood reviews.* 2017;31(6):406-417

21. Keeling D et al.: Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157:47-58

22. Uthman IW et al.: Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2379-2382

23. Frances C.: Dermatological manifestations of Hughes' antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 2010;19:1071-1077

24. Pinto-Almeida T et al.: Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: A review of the clinical features, diagnosis and management. *Acta Reumatologica Port.* 2013;38(1):10-18

Therapie mit DOAK bei Patienten in Betracht gezogen werden kann, bei denen unter einer VKA-Therapie der Ziel-INR-Wert von 2–3 trotz guter Compliance nicht erreicht werden kann oder die Kontraindikationen für die Anwendung von VKA aufweisen.⁴

REGULATORISCHE MASSNAHMEN

Auslösung des Signalverfahrens

Aufgrund der Ergebnisse der vorzeitig gestoppten TRAPS-Studie wurde ein Signalverfahren für Rivaroxaban auf europäischer Ebene ausgelöst. Daraufhin einigte sich der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) darauf, das Signalverfahren auf alle DOAK auszuweiten, da ein Kluseneffekt nicht ausgeschlossen werden kann. Die Zulassungsinhaber für DOAK wurden anschließend durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) um Vorlage einer ausführlichen Analyse bezüglich des Risikos für rezidivierende Thrombosen bei Patienten mit APS, die mit DOAK behandelt werden, unter Beachtung vorhandener Evidenz aus klinischen Studien und der Spontanerfassung gebeten. Außerdem wurden die Zulassungsinhaber aufgefordert, darüber zu diskutieren, ob die potenzielle Unterlegenheit der DOAK gegenüber VKA bei Patienten mit APS durch die Unterschiede im Wirkmechanismus biologisch plausibel erklärt werden kann.

Bewertung im PRAC

Schweden übernahm als PRAC-Rapporteur die Federführung in dem Signalverfahren. Nach Auswertung der von den Zulassungsinhabern vorgelegten Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass es derzeit keine ausreichende Evidenz dafür gibt, dass eines der DOAK bei Patienten mit einer Thrombose in der Vorgeschichte, bei denen APS diagnostiziert wurde, einen ausreichenden Schutz gegen rezidivierende Thrombosen bietet.⁴³ Dies gilt insbesondere für dreifach-positive Hochrisikopatienten. Gleichwohl wurde anerkannt, dass relevante randomisierte Daten nur für Rivaroxaban und teilweise für Apixaban (aus der laufenden ASTRO-APS-Studie) vorliegen. Als eine mögliche mechanistische Erklärung für eine Unterlegenheit der DOAK gegenüber VKA bei Patienten mit APS wurde diskutiert, dass VKA die Synthese aller Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) vermindern, während DOAK lediglich einen Gerinnungsfaktor (Xa bzw. IIa) hemmen. Dies könnte zu einer besseren Wirksamkeit bei den o. g. Patienten führen.

PRAC-Empfehlung

Schlussfolgernd war der PRAC der Auffassung (PRAC-Empfehlung vom 11.04.2019), dass eine Änderung der Fach- und Gebrauchsinformation von allen zugelassenen DOAK notwendig ist, um von der Anwendung von DOAK bei Patienten mit APS abzuraten. Die Zulassungsinhaber für DOAK wurden aufgefordert, eine Variation binnen zwei Monaten einzureichen, um eine entsprechende Änderung der Fach- und Gebrauchsinformation vorzunehmen. Außerdem wurde die Versendung eines DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) an relevante Ärztgruppen und Krankenhausapotheken beschlossen, um über die Ergebnisse der vorzeitig gestoppten TRAPS-Studie und die damit zusammenhängenden Änderungen in der Fach- und Gebrauchsinformation zu informieren.

In die Fach- und Gebrauchsinformation aller DOAK wurde ein Warnhinweis für Patienten mit APS aufgenommen und mit Datum vom 23.05.2019 ein Rote-Hand-Brief⁴³⁷ versendet.

25. Altmeyers Enzyklopädie: Livedo racemosa (Übersicht). Zuletzt aktualisiert am: 19.09.2018; www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/livedo-racemosa-ubersicht-2398

26. Asherson RA et al.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530-534

27. Cervera R.: Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:70-76

28. Galli M et al.: Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Blood*. 101(5):1827-1832

29. Pengo V et al.: Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: A multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-4718

30. Chighizola CB et al.: Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome: The rationale of current management – an insight into future approaches. *J Immunol Res*. 2015;2015:951424

31. Islam MA et al.: Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(3):226-243

32. Giannakopoulos B et al.: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:1033-1044

33. Betancur JF et al.: Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A real life case series. *Lupus*. 2016;25:658-662

34. Chighizola CB et al.: New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014;23(12):1279-1282

35. Tripodi A et al.: Monitoring patients with the lupus anticoagulant while treated with vitamin K antagonists: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemostas*. 2016;14:2304-2307

36. BfArM: Risikoinformationen. Die EMA startet die Bewertung einer Studie zum Blutungsrisiko direkter

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Das APS ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die klinisch durch arterielle und/oder venöse Thrombosen und/oder Schwangerschaftskomplikationen gekennzeichnet ist. Darüber hinaus lassen sich krankheitstypische Antikörper nachweisen.^{1,2,3}

In einer Studie wurden APS-Patienten mit einer Thrombose in der Vorgeschichte und hohem Risiko für weitere Thrombosen (dreifach-positiv für Lupus Antikoagulans, Anticardiolipin- und Anti- β 2-Glycoprotein-I-Antikörper) entweder mit dem DOAK Rivaroxaban oder Warfarin behandelt. Da unter Rivaroxaban mehr rezidivierende thromboembolische Ereignisse auftraten, musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden. Auch eine Metaanalyse fand ein höheres Risiko für DOAK im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit hohem Risiko für Thrombosen.

Basierend auf einer umfassenden Bewertung der vorhandenen Daten kam der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur zu dem Schluss, dass die Anwendung von DOAK bei Patienten mit APS nicht empfohlen wird. Dies gilt insbesondere für Hochrisikopatienten. Ärzte sollten daher überprüfen, ob bei APS-Patienten, die zurzeit mit DOAK zur Prävention thromboembolischer Ereignisse behandelt werden, die Behandlung fortgesetzt oder eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten erfolgen sollte.

Danksagung: Wir danken Herrn Dr. Mittmann und Herrn Dr. Unkrig für hilfreiche Kommentare und für das kritische Lesen des Manuskriptes.

oralen Antikoagulationen. 08.02.2019; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/direkte-orale-antikoagulantien.html

37. BfArM: Rote-Hand-Brief zu Eliquis®, Pradaxa®, Lixiana®/Roteas® und Xarelto®: Die Anwendung bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom wird nicht empfohlen. 23.05.2019; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-doaks.html

38. Laureano M et al.: Higher-risk APS: Do we dare to DOAC? *Blood*. 2018;132(13):1357-1358

39. Perzborn E et al.: In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemostas*. 2005; 3:514-521

40. Cohen H et al.: Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome,

with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematology*. 2016;3(9):e426-436

41. Woller SC et al.: Protocol modification of apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome study. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;24(1):192

42. Woller SC et al.: Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome: Study rationale and design (ASTRO-APS). *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(3):239-247

43. PRAC: PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/219985/2019, 06.05.2019 ; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf

// Domperidon – Wirksamkeit der Sicherheitsmaßnahmen zur Minimierung von kardialen Risiken //

J. KATIĆ
T. MEIER
(BfArM)

Domperidon ist ein peripher wirkender Dopaminantagonist mit antiemetischen Eigenschaften. Im Jahr 2014 wurde in einem europäischen Bewertungsverfahren das Risiko kardialer Nebenwirkungen, wie QT-Verlängerung, Torsade de Pointes, Tachykardien, schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod, in Zusammenhang mit der Anwendung von Domperidon bestätigt. Im Zuge dessen wurden umfangreiche Änderungen der Produktinformation im Sinne einer Indikations- und Dosierungseinschränkung sowie Erweiterung von Gegenanzeigen umgesetzt und unter anderem mit einem Rote-Hand-Brief kommuniziert. Jüngste Studien zur Arzneimittelanwendung in Deutschland und anderen EU-Mitgliedstaaten weisen auf eine nicht ausreichende Kenntnis der Indikationseinschränkungen, Kontraindikationen sowie der weiteren empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen hin. Dieser Artikel schildert die Hintergründe des abgeschlossenen Risikobewertungsverfahrens und erinnert an die einzuhaltenden Anwendungsbedingungen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Domperidon sicherzustellen.

DOMPERIDON – ANWENDUNG UND PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Der Wirkstoff Domperidon ist in Deutschland als verschreibungspflichtiges Arzneimittel zur Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren zugelassen.^{1,2} Domperidonehaltige Arzneimittel sind derzeit in Form von Tabletten und Tropfen zum Einnehmen in Stärken von jeweils 10 mg und 10 mg/ml verfügbar.^{1,2}

Der antiemetische Effekt basiert auf einer antagonistischen Wirkung an Dopamin-D2-Rezeptoren in der Chemorezeptor-Triggerzone, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke in der Area postrema liegt.³ Darüber hinaus fördert Domperidon durch die Hemmung von gastroduodenalen D2-Rezeptoren die Magenentleerung, was indirekt zur Linderung der Symptome beiträgt.² Der klinisch relevante prokinetische Effekt ist bei Domperidon auf den oberen Gastrointestinaltrakt beschränkt.⁴

KARDIALE NEBENWIRKUNGEN VON DOMPERIDON – ÜBERSICHT DER RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

Die erste Zulassung für Domperidon wurde 1978 in Belgien erteilt.^{5,6} Mitte der 1980er Jahre wurde bei Krebspatienten unter zytotoxischer Therapie ein möglicher Zusammenhang zwischen der schnellen Verabreichung hoher intravenöser Dosen von Domperidon als Antiemetikum und dem Auftreten von kardialen Nebenwirkungen, wie z. B. einer QT-Verlängerung, festgestellt.^{5,6} Aufgrund dessen wurden seitens des Zulassungsinhabers die intravenöse Formulierung freiwillig aus dem Verkehr gezogen und die Produktion eingestellt.^{5,6}

Im Laufe der Zeit wurde darüber hinaus sowohl für die orale als auch für die rektale Darreichungsform das Risiko einer QT-Verlängerung, verbunden mit Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod, diskutiert. Die Arbeitsgruppe für Pharmakovigilanz der Europäischen Arzneimittelagentur (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) verabschiedete 2011 schließlich eine Empfehlung zur Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformation domperidonehaltiger Arzneimittel über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Domperidoneinnahme und dem Auftreten von schwerwiegenden ventri-

kulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod, insbesondere bei Patienten im Alter von über 60 Jahren oder bei Dosierungen von mehr als 30 mg.⁷ Als Vorsichtsmaßnahme wurde vor der Komedikation mit QT-verlängernden Arzneimitteln und der Anwendung bei Patienten mit bestehenden Herzerkrankungen gewarnt.⁷ Das Risiko sollte in einer pharmakoepidemiologischen Studie sowie einer klinischen Studie zur Untersuchung von QT-Intervall-Änderungen evaluiert werden.^{5,6}

Ein Jahr später wurden im Rahmen der Bewertung des periodischen Sicherheitsberichtes für Domperidon weitere Fälle von Kardiotoxizität bewertet. Aus der Datenlage heraus zeichnete sich ab, dass die

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen laut Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 1.9.2014 betreffend der Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff Domperidon gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG⁵

Empfehlung	
Widerruf von Zulassungen	<ul style="list-style-type: none"> • orale Formulierungen in einer Stärke von über 10 mg • <i>rektale Formulierungen in den Stärken 10 mg und 60 mg*</i> • <i>Kombinationsprodukte, die Domperidon/Cinnarizin enthalten*</i>
Anwendungsbereich	ausschließlich Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen
Dosierung	Für Erwachsene und Jugendliche ≥ 35 kg (orale Anwendung): <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg bis zu dreimal täglich • maximale Tagesdosis: 30 mg • maximale Behandlungsdauer: eine Woche • Reduzierung der Einnahmehäufigkeit bei Nierenfunktionsstörungen abhängig vom Schweregrad der Einschränkung auf ein- bis zweimal täglich
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen • bestehende Verlängerung des kardialen Reizleitungsintervalls, insbesondere der QT-Zeit, sowie signifikante Elektrolytstörungen oder zugrunde liegende Herzerkrankungen wie kongestive Herzinsuffizienz • gemeinsame Verabreichung mit QT-verlängernden Arzneimitteln • gemeinsame Verabreichung mit stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren
Warnhinweis zur Stillzeit	Da Domperidon in die Muttermilch ausgeschieden wird, kann das Auftreten von (insbesondere kardialen) Nebenwirkungen beim Säugling nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung unterbrochen werden.
Aufnahme von Nebenwirkungen	Torsade de Pointes
Beauflagte Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Studie zur Arzneimittelanwendung, um die Wirksamkeit der Risikominierungsmaßnahmen zu beurteilen • <i>Wirksamkeitsstudie an Kindern in der Indikation Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen*</i> • <i>Pharmakokinetische Studie mit rektalen Formulierungen*</i>

* Nicht zutreffend für domperidonhaltige Arzneimittel in Deutschland, da es zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Durchführungsbeschlusses keine Zulassungen zur rektalen Anwendung, für Kombinationspräparate mit Cinnarizin oder zur Anwendung bei Kindern unter zwölf Jahren gab.

Tabelle 2: Beispiele für Arzneimittel, deren gleichzeitige Anwendung mit Domperidon kontraindiziert ist (gemäß Durchführungsbeschluss)⁵

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern	Stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren (unabhängig von deren QT-verlängernden Wirkungen)
<p>Antiarrhythmika der Klasse IA z. B. <i>Disopyramid, Hydrochinidin, Chinidin</i></p> <p>Antiarrhythmika der Klasse III z. B. <i>Amiodaron, Dofetilid, Dronedaron, Ibutilid, Sotalol</i></p> <p>bestimmte Antipsychotika z. B. <i>Haloperidol, Pimozid, Sertindol</i></p> <p>bestimmte Antidepressiva z. B. <i>Citalopram, Escitalopram</i></p> <p>bestimmte Antibiotika z. B. <i>Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Spiramycin</i></p> <p>bestimmte Antimykotika z. B. <i>Pentamidin</i></p> <p>bestimmte Arzneimittel gegen Malaria insbesondere <i>Halofantrin, Lumefantrin</i></p> <p>bestimmte gastrointestinale Arzneimittel z. B. <i>Cisaprid, Dolasetron, Prucaloprid</i></p> <p>bestimmte Antihistaminika z. B. <i>Mequitazin, Mizolastin</i></p> <p>bestimmte Arzneimittel, die in der Krebstherapie eingesetzt werden z. B. <i>Toremifen, Vandetanib, Vincamin</i></p> <p>bestimmte andere Arzneimittel z. B. <i>Bepriidil, Diphemaniil, Methadon</i></p>	<p>Proteasehemmer</p> <p>systemische Azol-Antimykotika</p> <p>einige Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin)</p>

Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen allein nicht ausreichend sein könnte, das Anwendungsrisiko möglichst weitgehend zu minimieren.

Letztlich wurde am 1. März 2013 ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG (sogenanntes Referral-Verfahren)⁶ ausgelöst, um insgesamt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Domperidon in den damals zugelassenen Indikationen „Besserung von Symptomen Übelkeit und Erbrechen, epigastrisches Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden, Regurgitation von Mageninhalt“ auf europäischer Ebene zu überprüfen. Die umfangreiche Bewertung von präklinischen Studien, klinischen Daten zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie pharmakoepidemiologischen Studien und Fallberichten bestätigte ein gering erhöhtes Risiko schwerwiegender kardialer Nebenwirkungen. Daher beschloss

die Europäische Kommission am 2. September 2014 weitgehende risikominimierende Maßnahmen für domperidonhaltige Arzneimittel.⁵ Die Kommission ordnete den Widerruf von Zulassungen mit ungünstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis an, beschränkte Indikationen, Tagesdosis und maximale Behandlungsdauer und beauftragte eine Ergänzung von Gegenanzeigen und Warnhinweisen.⁵ Zusätzlich sollten die betroffenen Zulassungsinhaber die Wirksamkeit dieser empfohlenen Risikominimierungsmaßnahmen in einer Studie zur Arzneimittelanwendung überprüfen.⁵ Tabelle 1 stellt eine Zusammenfassung der wichtigsten aus diesem Verfahren abgeleiteten Empfehlungen dar.

Indikationseinschränkungen

Die Bewertung der Daten ergab eine ausreichende Evidenz für eine Wirksamkeit von Domperidon in der Indikation „Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren und ≥ 35 kg Körpergewicht und einer Dosierung von 10 mg bis zu dreimal täglich“.⁸ Die Empfehlung basiert maßgeblich auf drei klinischen Studien, in denen insgesamt 251 Patienten mit Domperidon und 249 mit Placebo behandelt wurden. Die Studien zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die Domperidon einnahmen.⁸

Im Gegensatz zur antiemetischen Behandlung konnte die Wirksamkeit von Domperidon in Studien zu dyspeptischen Symptomen und in Kombination mit Cinnarizin bei Reisekrankheit nicht hinreichend belegt werden. Die verfügbaren klinischen Studien und Metaanalysen zeigten, wenn überhaupt, nur einen mäßigen Effekt und wiesen zudem methodische Schwächen auf, wie z. B. eine geringe Patientenzahl und Studiendauer.⁸ Aufgrund der nicht erwiesenen Wirksamkeit zum einen und des kardialen Risikos zum anderen wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis in den Indikationen „dyspeptische Symptome und Reisekrankheit“ (in Kombination mit Cinnarizin) insgesamt als ungünstig bewertet.⁸

Die Wirksamkeit von Domperidon bei einer Gastroparese, gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) oder für die Anregung der Laktation wurde im Verfahren nicht ausführlich diskutiert, da es sich nicht um zugelassene Indikationen handelt.⁸ Nichtsdestotrotz wurde auf limitierte Daten zur Wirksamkeit in diesen Indikationen, insbesondere für die langfristige Anwendung bei GERD, hingewiesen.⁸

Wirksamkeit bei Kindern unter zwölf Jahren nicht belegt

Da die Daten zur Wirksamkeit von Domperidon bei Kindern begrenzt waren, wurde zur Dokumentation der Wirksamkeit von Domperidon bei Kindern eine klinische Studie beauftragt (siehe Tabelle 1, Seite 14). Die Durchführung dieser klinischen Studie an Kindern in der Indikation „Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen“ betraf allerdings nur Zulassungen in Mitgliedstaaten, in denen eine Indikation für Kinder bestand. In Deutschland war die Anwendung von Domperidon bei Kindern unter zwölf Jahren nie zugelassen. In dieser Studie sollte bei Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Monaten bis zwölf Jahren eine Überlegenheit von Domperidon (orale Suspension) plus orale Rehydrationsbehandlung gegenüber Placebo plus orale Rehydrationsbehandlung im Hinblick auf die Häufigkeit der Episoden von Erbrechen gezeigt werden.⁹ Da dieser Endpunkt nicht erreicht werden konnte, wurde die Studie im August 2017 vorzeitig abgebrochen mit der Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Patientenpopulation in der untersuchten Indikation ebenfalls ungünstig ist.

Tabelle 3 beschreibt zusammenfassend diejenigen Anwendungsbereiche, in denen Domperidon nicht (mehr) zugelassen ist und daher nicht angewendet werden sollte.

Tabelle 3: Übersicht der Anwendungsbereiche, die nach dem Risikobewertungsverfahren⁵ nicht mehr zugelassen sind, und anderer Anwendungsbereiche, in denen Domperidon nicht zugelassen ist, aber ein Risiko für Off-Label-Use besteht⁸

Nicht mehr zugelassene Anwendungsbereiche für Domperidon	Andere Anwendungsbereiche, in denen Domperidon nicht zugelassen ist
<ul style="list-style-type: none"> • Dyspeptische Symptome, wie epigastrisches Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden und Regurgitation von Mageninhalt • in Kombination mit Cinnarizin zur Behandlung der Reisekrankheit • Anwendung bei Kindern < 12 Jahre und Jugendlichen ≤ 35 kg* 	<ul style="list-style-type: none"> • gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) • Gastroparese • Anregung der Laktation

* Domperidon war in Deutschland nie für diese Patientenpopulation zugelassen

Zeitgleiche Anwendung mit Apomorphin, einem QT-verlängernden Antiparkinsonmittel

Da Domperidon die Blut-Hirn-Schranke praktisch nicht durchdringt, kann es bei Parkinsonpatienten zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit während der Therapie mit dem Dopaminagonisten Apomorphin zur Steigerung der Verträglichkeit verabreicht werden.^{1, 10, 11} Jedoch sollte Domperidon auf die niedrigste Wirkdosis titriert und sobald wie möglich abgesetzt werden.¹⁰ Aufgrund einer fehlenden therapeutischen Alternative wurde Apomorphin nach Abschluss des Referrals von der Kontraindikation „gemeinsame Verabreichung mit QT-verlängernden Arzneimitteln“ ausgenommen, unter der Voraussetzung der Einhaltung notwendiger Vorsichtsmaßnahmen.

WIRKSAMKEIT DER SICHERHEITSMASSNAHMEN ZUR MINIMIERUNG VON KARDIALEN RISIKEN

In Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informierten im August 2014 die Zulassungsinhaber domperidonhaltiger Arzneimittel mittels Rote-Hand-Brief Angehörige der Heilberufe über die getroffenen Sicherheitsmaßnahmen zur Minimierung kardialer Risiken.¹²

Quelle: ^{13–19}

Tabelle 4: Verordnung von Domperidon mit Angabe der verordneten Tagesdosen (DDD) pro Jahr

Jahr	DDD Mio.
2011	14,9
2012	15,2
2013	14,1
2014	16,9
2015	13,5
2016	11,5
2017	10,7

Aus den Arzneiverordnungs-Reports der Jahre 2012–2018^{13–19} geht hervor, dass die Verschreibungshäufigkeit von Domperidon in Deutschland seit 2015 rückläufig ist, was im zeitlichen und allem Anschein nach im ursächlichen Zusammenhang mit den Produktinformationsänderungen und der Risikokommunikation mittels Rote-Hand-Brief steht (Tabelle 4).

Die Wirksamkeit der Sicherheitsmaßnahmen wurde innerhalb von zwei nicht interventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen evaluiert.

Bei der ersten Studie handelte es sich um eine Ärztebefragung in Deutschland, Belgien, Frankreich, Spanien und Großbritannien.²⁰ Die Ärztebefragung wies auf eine nicht ausreichende Kenntnis hinsicht-

lich der Indikationseinschränkungen und der Erweiterung der Gegenanzeigen hin. Beispielsweise hatten 67 Prozent (1.216/1.805) der befragten Ärzte außer der zugelassenen Indikation „Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen“ weitere zulassungsüberschreitende Anwendungsbereiche genannt und nur 37 Prozent (669/1.805) waren sich der kontraindizierten Anwendung mit stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren bewusst.²⁰ Darüber hinaus kannte weniger als die Hälfte der Befragten die Kontraindikation bei Patienten mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen (48 Prozent, 864/1.805).²⁰ Tabelle 5 enthält die Antworten der deutschen Teilnehmer zur Frage über zugelassene Indikationen von Domperidon nach Änderung der Produktinformation.

Tabelle 5: Antworten der deutschen Teilnehmer zur Frage über zugelassene Indikationen von Domperidon nach Änderung der Produktinformation

Quelle: PASS RRA-17004²⁰

Anzahl der Teilnehmer: 394	
Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen*	323 (82 %)
Dyspepsie	166 (42 %)
Gastroparese	150 (38 %)
Behandlung von GERD**	110 (28 %)
Reizdarmsyndrom	84 (21 %)
Anregung der Laktation bei stillenden Frauen	22 (6 %)
Orthostatische Hypotonie bei Patienten mit Morbus Parkinson	20 (5 %)

*die einzig zugelassene Indikation

**GERD: gastroesophageal reflux disease (gastroösophageale Refluxkrankheit)

Die Studienergebnisse haben insgesamt gezeigt, dass immer noch Informationsdefizite im Hinblick auf die Indikationseinschränkungen für domperidonhaltige Arzneimittel bestehen.

Die zweite Studie zur Arzneimittelanwendung sollte auf Basis einer retrospektiven Datenbankauswertung die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen beurteilen und das Verschreibungsverhalten vor und nach der Einführung der Produktinformationsänderungen charakterisieren.²¹ Abermals wurden Daten aus Deutschland, Belgien, Frankreich, Spanien und Großbritannien analysiert. Bei der Beurteilung der Einhaltung der Anwendungseinschränkungen erwiesen sich größere Datenlücken – insbesondere fehlende Angaben zur Indikation und Behandlungsdauer – als problematisch für eine aussagekräftige Bewertung.

Die vorhandenen Daten lassen allerdings auf einen Off-Label-Use bei deutschen Studienteilnehmern in Indikationen mit ungünstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis schließen.

Ergänzend zu den bereits dargestellten Studienergebnissen deuten eingegangene Nebenwirkungsmeldungen, die nach der Versendung des ersten Rote-Hand-Briefes in Deutschland gemeldet wurden, ebenfalls darauf hin, dass domperidonhaltige Arzneimittel auch außerhalb der zugelassenen Indikationen (Off-Label-Use) angewendet werden (siehe Tabelle 6). Es sollte allerdings beachtet werden, dass es sich bei diesen Fällen um Spontanberichte handelt, denen keine systematisierte Datenerfassung zugrunde liegt. Schlussfolgerungen über die Häufigkeit eines bestimmten Ordnungsverhaltens lassen sich aus Spontandaten typischerweise nicht ableiten. Zudem sind die Indikationsangaben in den gemeldeten Fällen oftmals unvollständig.

Tabelle 6: Nebenwirkungsmeldungen zu Domperidon aus Deutschland im Zeitraum 20.08.2014 bis 31.07.2019, die über Off-Label-Use berichten

Quelle: Datenbank: EudraVigilance

Eingangsdatum des Berichtes	Patient/-in	Zulassungs- überschreitende Anwendung	Gemeldete Nebenwirkungen
14.05.2014	23 Jahre alt, weiblich	Magen-Darm-Infektion	Schwellung im Gesicht
22.08.2014	24 Jahre alt, weiblich	Appetitlosigkeit	Blasenschmerzen
23.12.2014	20 Jahre alt, weiblich	Magenbeschwerden	Schwindel, Tremor, Sturz mit Hospitalisie- rung
04.08.2015	74 Jahre alt, männlich	gastrointestinale Motilitätsstörungen	Vorhofflimmern, Schwindel, Dyspnoe, Pruritus, Tremor
28.11.2016	82 Jahre alt, männlich	postoperative Aufrechterhaltung der Darmmotilität	Muskelzucken, Verwirrung, Sinnesstörung
20.09.2017	69 Jahre alt, weiblich	Magenbeschwerden	Arzneimittel wurde infolge eines generali- sierten Hautauschlags und Arrhythmien mit Hospitalisierung abgesetzt
15.12.2017	64 Jahre alt, weiblich	Bauchschmerzen	Arzneimittel wurde infolge von Angina Pectoris und Juckreiz abgesetzt
05.03.2018	76 Jahre alt, männlich	Schluckauf	Arzneimittel wurde infolge von Atemwegs- beschwerden abgesetzt
23.07.2018	6 Jahre alt (24 kg Körpergewicht), Ge- schlecht unbekannt	nicht spezifizierte Indikation bei einem 6-jährigen Kind	Apotheker hat die Abgabe verweigert
01.07.2019	75 Jahre alt, weiblich	Aufstoßen	Arzneimittel unwirksam Off-Label-Use

In Anbetracht der Gesamtdatenlage erwiesen sich eine erneute Risikokommunikation und Erinnerung an getroffene Sicherheitsmaßnahmen als notwendig, die in Deutschland in Form eines zweiten Rote-Hand-Briefes im April 2019 umgesetzt wurden.²²

Vor dem Hintergrund des derzeitigen Kenntnisstandes zur Anwendung domperidonhaltiger Arzneimittel erscheint die kontinuierliche Überwachung weiterhin notwendig. Daher sollten alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu Domperidon weiterhin an das BfArM oder den Zulassungsinhaber mit vollständigen Angaben insbesondere zur Indikation, Dosierung und zusätzlich angewendeten Arzneimitteln gemeldet werden.

REFERENZEN

1. Fachinformation Motilium® Tabletten (Stand Dezember 2017)
2. Fachinformation Motilium® Tropfen (Stand November 2017)
3. Aktories K et al.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. S.543, 551. Elsevier, Urban & Fischer, München 2013
4. Mutschler E et al.: Mutschler Arzneimittelwirkungen. 9. Auflage. S. 665. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008
5. EC: Durchführungsbeschluss der Kommission [(2014)6263 of 01 Sep 2014]; Anhang I-III; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140901129496/anx_129496_de.pdf
6. Domperidone Article-31 referral – Notification. 01.03.2013; www.ema.europa.eu/documents/referral/domperidone-article-31-referral-notification_en.pdf
7. HMA: Domperidone and risk of QTc prolongation, serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death - Final SmPC and PL wording agreed by PhVWP in October 2011 (Doc.Ref.: CMDh/PhVWP/037/2011); www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Domperidone/CMDh_PhVWP_037_2011_Rev0.pdf
8. Domperidone Article-31 referral – PRAC Assessment Report; www.ema.europa.eu/documents/referral/domperidone-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf
9. Fachinformation Motilium 10 mg – Filmtabletten (Stand Juni 2019)
10. Fachinformation APO-go AMPULLEN 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Stand Januar 2019)
11. Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen: Stellungnahme zur Anwendung von Apomorphin in Kombination mit Domperidon. 13.10.2014; www.parkinson-gesellschaft.de/aktuelles/51-stellungnahme-zur-anwendung-von-apomorphin-in-kombination-mit-domperidon.html
12. Rote-Hand-Brief zu Domperidon: Neue Empfehlungen zur Minimierung

FAZIT

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Domperidon wird ausschließlich in der Indikation „Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg“ als positiv betrachtet. Infolge des Risikobewertungsverfahrens wurden 2014 alle anderen bis dato zugelassenen Indikationen, in Deutschland „epigastrisches Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden und Regurgitation von Mageninhalt“, aufgrund eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses aus den Produktinformationen gestrichen. Domperidon ist ferner nicht zur Behandlung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), Gastroparese oder zur Anregung der Laktation zugelassen. Die Anwendung von Domperidon ist mit einem Risiko schwerwiegender kardialer Nebenwirkungen, wie QT-Verlängerung, Torsade de Pointes, Tachykardien, schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod, verbunden. Ein höheres Risiko besteht bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, die mehr als 30 mg Domperidon pro Tag einnehmen, die gleichzeitig QT-verlängernde Arzneimittel oder CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, sowie bei Patienten mit einem vorgeschädigten Herzen. Eine Ausnahme von den Kontraindikationen besteht für die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin unter der Voraussetzung der Einhaltung notwendiger Vorsichtsmaßnahmen. Die Dosierung von 10 mg bis zu dreimal täglich sollte daher nicht überschritten werden und die Höchstdauer der Behandlung sollte nicht länger als eine Woche betragen. Indikationen und Kontraindikationen sollten beachtet werden.

kardialer Risiken (20. August 2014); www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-domperidon.pdf

13. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2012. S. 728. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2012

14. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2013. S. 717. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2013

15. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2014. S. 764. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2014

16. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2015. S. 773. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2015

17. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2016. S. 542. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2016

18. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2017. S. 551. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2017

19. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2018. S. 598. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2018

20. Janssen Research and Development on behalf of the Domperidone DUS Collaboration Group: A Post-Authorisation Safety Study (PASS) to Assess the Effectiveness of the Risk Minimisation Measures of Domperidone – Physician Survey Protocol RRA-17004 Motilium® Domperidone; www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/19692

21. ENEPP: A Drug Utilisation Study of Domperidone in Europe Using Databases; www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=22405

22. Rote-Hand-Brief zu Domperidon: Erinnerung an Maßnahmen zur Minimierung kardialer Risiken. 29. April 2019; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-domperidon.pdf

// Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) als Teil der Risikokommunikation resultierend aus europäischen Risikobewertungsverfahren und ihre nationale Umsetzung in Deutschland als Rote-Hand-Brief //

G. DIMITROVA
(BfArM)

Zum Zeitpunkt der Zulassung ist das Sicherheitsprofil von Arzneimitteln noch nicht vollständig bekannt. Nach der Markteinführung werden sie von vielen Patienten angewendet, wodurch neue unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen, Fehlgebrauch, Anwendung bei kritischen Patientengruppen und andere Arzneimittelrisiken bekannt werden. Einige dieser wichtigen neuen Erkenntnisse, die einen unmittelbaren Handlungsbedarf für den Arzt und/oder Apotheker erfordern, müssen den Fachkreisen schnellstmöglich mitgeteilt werden, um Gesundheitsschäden bei Patienten zu vermeiden oder zumindest zu minimieren. Ein Instrument, das zur Risikokommunikation und -minimierung dient, ist die sogenannte Direct Healthcare Professional Communication (DHPC), die in Deutschland in der Regel durch den sehr gut etablierten Rote-Hand-Brief erfolgt.

GESCHICHTE DER RISIKOKOMMUNIKATION IN DEUTSCHLAND

Die ersten Schritte zur Entstehung der Risikokommunikation als Risikominimierungsmaßnahme stammen aus den 60er Jahren. Als im Jahr 1961 die ersten schwerwiegenden Folgen im Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels Contergan während der Schwangerschaft bekannt wurden, stieg die Bedeutung der Arzneimittelsicherheit in der öffentlichen Wahrnehmung.¹ 1968 kam es zu einem Gerichtsprozess, in dem untersucht wurde, ob der pharmazeutische Unternehmer (pU), der das betroffene Arzneimittel Contergan in den Verkehr gebracht hatte, Ärzte und Patienten rechtzeitig und ordnungsgemäß über die Nebenwirkungen informiert hatte. Ein Auszug aus dem Beschluss vom 18.12.1970 des Landesgerichts Aachen gibt Hinweise auf die Anfänge der Risikokommunikation:

„Was die Form der Unterrichtung angeht, so ist zu fordern, daß die Warnung im Beipackzettel in einer auffallenden Weise kenntlich gemacht wird [...] Die Ärzte, die bei der Fülle der ihnen zur Verfügung stehenden Arzneimittel ohnehin nicht jede Änderung von Beipackzetteln verfolgen können, müssen außerdem durch deutlich zu kennzeichnender Neufassung des Basisprospektes und durch ein oder notfalls mehrere Informationsschreiben unterrichtet werden. Diese Informationsschreiben müssen sich eindeutig von Werbeaussendungen unterscheiden, weil sonst die Gefahr besteht, daß sie ungelesen weggeworfen werden. Wie diese Unterscheidung am zweckmäßigsten vorzunehmen ist, läßt sich nicht abschließend beantworten. Zu denken wäre etwa an einen verschlossenen Brief, der durch besondere Farbe oder durch einen besonderen Aufdruck – zum Beispiel: ‚Wichtige Information über Nebenwirkungen! Bitte beachten!‘ – von sonstigen Sendungen absticht [...]“²

Bereits im Mai 1969 wurden die „Richtlinien für die wissenschaftliche Information und Arzneimittelwerbung“ von Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) verabschiedet. Diese Richtlinien enthielten die Verpflichtung der Mitgliedsfirmen, für wichtige Arzneimittelmeldungen an Ärzte und Apotheker einen Briefumschlag mit dem Symbol einer roten Hand zu verwenden.³ Seit 2004 findet sich die Definition des Rote-Hand-Briefes im § 14 der Kodizes der Vereine „Freiwillige Selbstkontrolle für die

Arzneimittelindustrie e.V.“ (FSA) und „Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen e.V.“ (AKG e.V.). Die Bildmarke des Symbols der roten Hand wurde im Jahr 2000 vom BPI patentgeschützt⁴ und kann von allen pU genutzt werden, auch wenn sie nicht in einem der beiden Verbände organisiert sind:

„(1) Für Mitteilungen von neu erkannten, erheblichen arzneimittelbedingten Gefahren oder für andere Risikoinformationen, die den Arzt und/oder Apotheker bei Handlungsbedarf unmittelbar erreichen sollen, um eine Gefährdung des Patienten nach Möglichkeit auszuschließen, ist sowohl auf den Briefumschlägen als auch auf den Briefen das Symbol einer roten Hand mit der Aufschrift ‚Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel‘ zu benutzen. Beim Versand eines ‚Rote Hand‘-Briefes können sämtliche zur Verfügung stehenden Medien genutzt und entsprechend den Erfordernissen einer möglichst flächendeckenden Zustellbarkeitsquote eingesetzt werden. In besonders eilbedürftigen Fällen kann es erforderlich sein, diese Mitteilungen auch mündlich, per Telefax oder durch öffentliche Aufrufe, z.B. über Presse, Rundfunk und Fernsehen zu verbreiten.

(2) Ein ‚Rote Hand‘-Brief darf weder als Ganzes noch in Teilen den Charakter von Werbesendungen haben oder werbliche Aussagen enthalten. Andere wissenschaftliche Informationen, Anzeigen oder Werbeaussendungen dürfen weder mit dem Symbol der ‚Roten Hand‘ noch als ‚Wichtige Mitteilung‘ gekennzeichnet werden.“⁵

Somit ist der Rote-Hand-Brief ein Instrument der Risikominimierung, mit dem die pharmazeutische Industrie ihrer Verpflichtung nachgeht, rechtzeitig Arzneimittelrisiken an die Fachkreise zu kommunizieren, um gesundheitliche Schäden bei Patienten zu minimieren bzw. zu vermeiden.

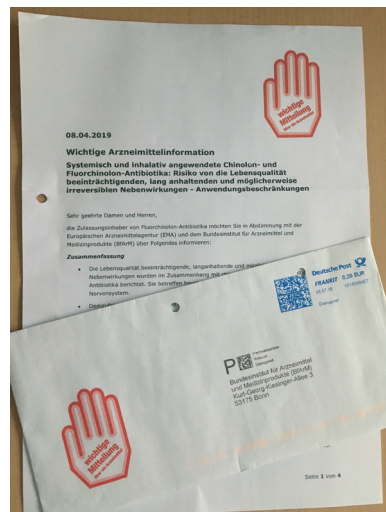


Abbildung 1:
Beispiel Rote-Hand-Brief

Quelle: BfArM; www.bfarm.de

GESETZLICHE GRUNDLAGEN

Die Verpflichtung zur Information der Fachkreise über neu erkannte Arzneimittelrisiken findet sich in der europäischen und deutschen Gesetzgebung wieder.

Auf europäischer Ebene ist die Mitteilung von Informationen, die Arzneimittelrisiken betreffen, in Artikel 106a Abs.1 der Richtlinie 2001/83/EG geregelt: „Sobald der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beabsichtigt, eine öffentliche Mitteilung betreffend Informationen über Pharmakovigilanz-Bedenken bezogen auf die Anwendung eines Arzneimittels zu machen, setzt er die zuständigen nationalen Behörden, die Agentur und die Kommission davon in Kenntnis [...] sorgt dafür, dass Informationen für die Öffentlichkeit in objektiver und nicht irreführender Weise dargestellt werden.“⁶

Die europäischen Vorgaben der Richtlinie wurden im § 11a Absatz 2 und § 63b Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG) verankert: „Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, die Änderungen der Fachinformation, die für die Therapie relevant sind, den Fachkreisen in geeigneter Form zugänglich zu machen. Die zuständige Bundesoberbehörde kann, soweit erforderlich, durch Auflage bestimmen, in welcher Form die Änderungen allen oder bestimmten Fachkreisen zugänglich zu machen sind.“⁷

„Der Inhaber der Zulassung darf im Zusammenhang mit dem zugelassenen Arzneimittel keine Pharmakovigilanz betreffenden Informationen ohne vorherige oder gleichzeitige Mitteilung an die zuständige Bundesoberbehörde [...] öffentlich bekannt machen. Er stellt sicher, dass solche Informationen in objektiver und nicht irreführender Weise dargelegt werden.“⁸

Dies bedeutet, dass der Inhalt des Rote-Hand-Briefes bzw. Informationsbriefes mit der zuständigen Behörde abzustimmen ist, der Versand aber in Eigenverantwortung des pU erfolgt.

In der Guideline on Good Pharmacovigilance Practice (GVP) Modul XV – Safety Communication wird die Vorgehensweise bei der Erstellung und Versendung von DHPC-Briefen in der Europäischen Union beschrieben. Sie enthält eine Vorlage für seine Struktur und den dazugehörigen Kommunikationsplan.

DEFINITIONEN, ABGRENZUNGEN

Ein Rote-Hand-Brief dient zur schnellen Information an die Fachkreise über neue Informationen, die noch nicht in der Fachinformation enthalten sind, eine Änderung des Verschreibungsverhaltens der Ärzte zur Folge haben soll und/oder einen unmittelbaren, die Therapie beeinflussenden Handlungsbedarf erfordert.⁵ Dies kann eine Erinnerung an die Einhaltung bestehender Kontraindikationen und Warnhinweise, eine neue Kontraindikation, ein Warnhinweis oder Rückruf eines Präparates/einer Charge vom Markt sein, aufgrund eines medizinischen Risikos oder eines erheblichen Qualitätsmangels oder einer Gefahr der Verwechslung. Aber auch eine Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses aufgrund neuer Daten kann Anlass für einen Rote-Hand-Brief sein.

Tabelle 1: Beispiele Versand DHPC als Informations- und Rote-Hand-Brief

Quelle: BfArM; Rubrik Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe

Informationsbrief	Rote-Hand-Brief
Informationsbrief zu Fiasp® (Insulin aspart): Neue Farbgebung der Patronen und Fertigpens (06.07.2018) ⁹	Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen (08.04.2019) ¹⁰
Informationsbrief zu Flupirtin: Rückruf und Widerruf der Zulassung (04.06.2018) ¹¹	Rote-Hand-Brief zu Tyverb® (Lapatinib): Information zu wichtigen Änderungen in der Fachinformation (17.05.2019) ¹²
Informationsbrief zur Einführung einer Patientenkarte für Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten (13.07.2017) ¹³	Rote-Hand-Brief zu Modafinil: Mögliches Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen (09.05.2019) ¹⁴

Ein Informationsbrief liefert den Fachkreisen ergänzende Informationen zu einem Arzneimittel, die z. B. regulatorischen Bezug haben, als Information über eine Erweiterung der Zulassung oder über nicht chargenbezogene qualitative Aspekte (z. B. Erweiterung der Indikation zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, neue Filtrationsvorrichtung, veränderte Farbgebung der äußeren Verpackung), welche die Anwendung des Arzneimittels sicherer gestalten. Diese Informationen haben keinen unmittelbaren Einfluss auf die Therapie, deshalb werden sie nicht mit dem Symbol der roten Hand gekennzeichnet. Die Informationsbriefe werden i. d. R. mit der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) oder der zuständigen Landesbehörde abgestimmt. Ein Informationsbrief kann grundsätzlich aber auch eigenverantwortlich durch den pU allein versandt werden.

Analog zu den Rote-Hand-Briefen sollten die Informationsbriefe weder Werbung noch irreführende Aussagen enthalten.

EMPFÄNGER DER ROTE-HAND-/INFORMATIONSBRIEFE

Der überwiegende Teil der Rote-Hand- und Informationsbriefe resultiert aus europäischen Verfahren, in denen Risiken bewertet wurden. Falls im Rahmen dieser Verfahren beschlossen wird, die daraus ermittelten neuen Risikoinformationen in Form einer DHPC schnell an die Fachkreise zu kommunizieren, wird in der Regel festgelegt, für welche Gruppen diese DHPC relevant ist. Dies können Ärzte der verschiedensten Fachrichtungen sein, Apotheker, aber auch Fachgesellschaften, Pflegepersonal etc. Die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AMK) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) werden in Deutschland immer informiert. Der Verteilerkreis ist, sofern die DHPC aus einem europäischen Verfahren resultiert, ein Teil des vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bzw. der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) abgestimmten Kommunikationsplans. Eine Anpassung des Verteilerkreises muss, aufgrund möglicher nationaler Besonderheiten, zusätzlich mit der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) abgestimmt werden. Wenn es sich primär um Qualitätsmängel (GMP) handelt, fällt dies regelmäßig in die Zuständigkeit der Landesbehörde in dem Bundesland, in dem der pU seinen Sitz hat, dessen Arzneimittel vom Qualitätsmangel betroffen ist.

Im Kommunikationsplan sind außerdem die Zeitschienen für die Umsetzung festgelegt: von der Initiierung der DHPC z. B. im PRAC über die ggf. erforderliche Abstimmung im CHMP/CMDh (üblicherweise ca. zwei Wochen später), über die Abstimmung mit der nationalen Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) bis zum Versandtermin an die festgelegten Empfänger.

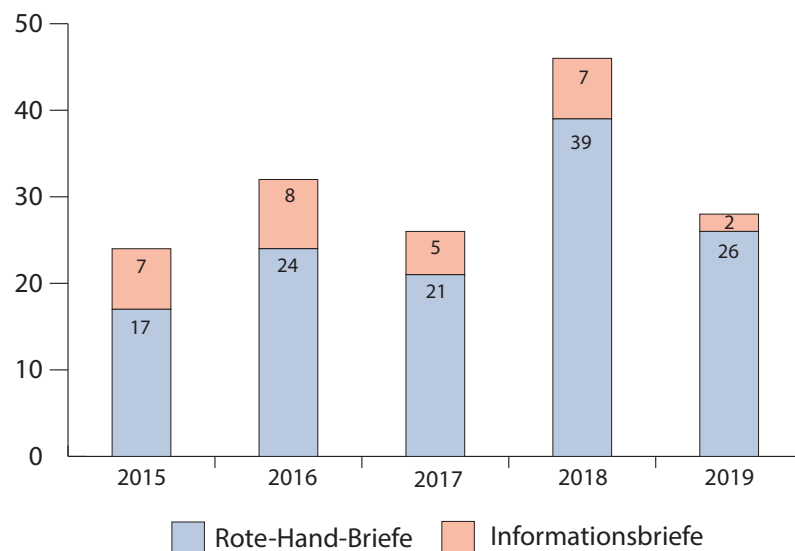
Die Versendung eines Rote-Hand-Briefes kann auch rein national durch die zuständige Bundesoberbehörde angeordnet werden.

NATIONALE UMSETZUNG DHPC

Nach der Abstimmung des Textes und Kommunikationsplans zur DHPC in den europäischen Gremien erfolgt die nationale Umsetzung in den einzelnen Mitgliedstaaten. Für Deutschland müssen die betroffenen pU den englischen Text ins Deutsche übersetzen und diesen sowie den nationalen Verteilerkreis und die Art des Briefes (in der Regel Rote-Hand-Brief) mit der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) abstimmen. Wenn mehrere pU betroffen sind, muss gemäß GVP Modul XV eine konsolidierte Übersetzung erstellt werden. Es soll nur ein DHPC-Brief zum betreffenden Risiko versendet werden. In der Regel übernimmt ein pU die Federführung, koordiniert den Abstimmungsprozess sowie den Versand und fungiert als Ansprechpartner für die Bundesoberbehörde, ggf. übernimmt ein Verband der pharma-

Abbildung 2:
**Anzahl Rote-Hand-
und Informationsbriefe**

Stand 21.08.2019
Quelle: BfArM, AkdÄ



zeitischen Industrie diese Aufgabe. Anschließend übermittelt der pU/der koordinierende Verband den abgestimmten DHPC-Brief an den Verlag, der den Druck und Versand an die Empfänger übernimmt. Der Versand erfolgt in Deutschland in den meisten Fällen postalisch zum im Kommunikationsplan festgelegten Datum.

EUROPÄISCHE VERFAHREN ALS QUELLE DER DHPC

Übersicht

Gemäß der europäischen Gesetzgebung (VO [EG] 726/2004 und RL 2001/83 [EG]) stehen verschiedene regulatorische Verfahren zur Verfügung, aus denen eine DHPC resultieren kann. Dazu gehören Risikobewertungsverfahren (Referrals) nach:

- Artikel 31 der RL 2001/83 (EG) bzw. Artikel 32 RL 2001/83 (EG) Re-Examination
- Artikel 107i der RL 2001/83 (EG)
- Artikel 20 der VO (EG) 726/2004

sowie das

- Signal- und
- PSUSA-Verfahren

als auch

- Variations (Verfahren zur Änderung einer Zulassung)

und vereinzelt

- Renewals (Verfahren zur Verlängerung einer Zulassung)

DHPC resultierend aus Risikobewertungsverfahren (Referrals)

Sobald ein Arzneimittel in mehr als einem Mitgliedstaat zugelassen ist, findet die Risikobewertung in der Regel durch den PRAC bei der EMA statt. Dies gewährleistet eine EU-weit harmonisierte Entscheidung bzgl. der beschlossenen Risikominimierungsmaßnahmen einschließlich eines DHPC-Briefs.

Das Gremium ist verantwortlich für die Bewertung aller Aspekte des Risikomanagements von Humanarzneimitteln, einschließlich der Erkennung, Bewertung, Maßnahmen zur Minimierung und Kommunikation. Die Empfehlung des PRAC wird abhängig von der Zulassung (zentral oder national) an den CHMP bzw. an die CMDh weitergegeben.¹⁵

Laut GVP Modul XV entwirft der/die pU, deren Arzneimittel Gegenstand der Bewertung im Verfahren sind, den englischen DHPC-Text. Dieser wird zuerst im PRAC und danach in CHMP/CMDh verabschiedet.

Der CHMP ist ein Ausschuss bei der EMA, der für die wissenschaftliche Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für neue Arzneimittel im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens zuständig ist. Bezüglich Fragen der Arzneimittelsicherheit bei zentral zugelassenen Arzneimitteln gibt der PRAC Empfehlungen an diesen Ausschuss, die Grundlage für dessen Gutachten (Opinion) ist. Die Europäische Kommission (EC) trifft eine verbindliche Entscheidung.

Die CMDh ist ein Ausschuss aus Vertretern der Behörden aller Mitgliedstaaten, der für die Koordinierung aller Fragestellungen in Zusammenhang mit der Zulassung und der Pharmakovigilanz von Arzneimitteln zuständig ist, die in mehr als einem Land des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) eine nationale Zulassung haben oder erhalten sollen.¹⁶ Bezüglich Fragen der Arzneimittelsicherheit gibt der PRAC Empfehlungen an diese Gruppe, die als Grundlage für dessen Stellungnahme dienen.

In den Risikobewertungsverfahren (Referral) trifft je nachdem die Europäische Kommission oder, soweit keine zentralen Zulassungen betroffen sind, bei einer einstimmigen Übereinstimmung mit der Empfehlung des PRAC die CMDh die Entscheidung über die zu ergreifenden Maßnahmen. Bei Verfahren nach Art. 31 und 107i der RL 2001/83/EG wird diese Entscheidung in Deutschland national mittels Stufenplanbescheid umgesetzt.

In der Regel werden Informationen über einen beschlossenen DHPC-Brief zudem in den PRAC-Highlights und -minutes auf der EMA-Homepage veröffentlicht.

Beispiel für DHPC aus Risikobewertungsverfahren

DHPC resultierend aus Verfahren nach Art. 20 VO (EG) 726/2004 am Beispiel von Esmya® EMEA/H/A-20/1460/C/2041/0043

Das Arzneimittel Esmya® (Ulipristalacetat) ist zentral zur Behandlung von Gebärmuttermyomen (nicht kanzerogene Geschwulste der Gebärmutter) zugelassen.¹⁷ Einige schwere Nebenwirkungen, inkl. Fälle von Lebertransplantation, wurden nach der Therapie mit Esmya® gemeldet. Der mögliche kausale Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels hat Bedenken über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya® geweckt und erforderte eine ausführliche wissenschaftliche Überprüfung im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens. Die Europäische Kommission hat das Verfahren eingeleitet.¹⁸

Das Verfahren wurde bei der nachfolgenden PRAC-Sitzung am 30.11.2017 gestartet. Nach Bewertung hatte der PRAC vorläufige Maßnahmen zur Risikominimierung wie Überwachung der Leberfunktion, keine neu beginnende Therapie oder kein neu beginnendes Therapieintervall bei Patientinnen mit bereits abgeschlossenem Intervall als notwendig erachtet, inklusive der Information an die Fachkreise mittels DHPC.

Der englische Text der DHPC, der durch den betroffenen pU erstellt wurde, sowie der Kommunikationsplan wurden vom PRAC und anschließend vom CHMP verabschiedet.¹⁹

Nach der Zustimmung der beiden Ausschüsse und unter Berücksichtigung der Zeitschienen im Kommunikationsplan wurde für die Umsetzung in Deutschland eine Übersetzung ins Deutsche erstellt, die mit

REFERENZEN

1. Grünenthal GmbH: Contergan Grünenthal Info; www.contergan.grunenthal.info/thalidomid/Home_/Fakten_und_Historie/de_DE/329000065.jsp; letzter Zugriff am 06. 08 2019

2. LG Aachen, Beschluß vom 18.12.1970- 4 KMs 1/68- „Contergan“. 4 KMs 1/68 „Contergan“, s.I. : Landesgericht Aachen, 1970

3. BPI: Chronik. Chronik zum 60-jährigen Bestehen des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie.

4. Deutsches Patent- und Markenamt: Rote-Hand-Symbol; <https://register.dpma.de/DPMAregister/marke/register/300524331/DE>; letzter Zugriff am 22. 08 2019

5. Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen e.V. (AKG): Verhaltenskodex der Mitglieder des „Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen e.V.“ Fassung vom 07.04.2008, zuletzt geändert am 22.04.2015

6. Richtlinie 2001/83/EG Art. 106a Abs.1

7. § 11a Abs. 2 AMG

8. § 63b Abs. 3 AMG

9. Informationsbrief zu Fiasp® vom 06. Juli 2018; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/info-fiasp.html; letzter Zugriff am 11.06.2019

10. Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolone-Antibiotika vom 08.04.2019; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html; letzter Zugriff am 11. 06 2019

11. Informationsbrief zu Flupirtin vom 4.6.2018; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/info-flupirtin.html; letzter Zugriff am 11.06.2019

12. Rote-Hand- Brief zu Tyverb® vom 17.05.2019; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-tyverb.html; letzter Zugriff am 11.06.2019

13. Informationsbrief zu Valproat. BfArM-Risikoinformation vom 13.07.2017; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/info-valproat-und-verwandte-substanzen.html; letzter Zugriff am 11.06.2019

der zuständigen Bundesoberbehörde (in diesem Fall dem BfArM) abgestimmt wurde. Die DHPC wurde am 19.02.2018 aufgrund der neuen wichtigen Erkenntnisse und Handlungsempfehlung als Rote-Hand-Brief an die Fachkreise versendet.²⁰

Die Bewertung wurde fortgesetzt. Es wurde ein finaler gemeinsamer Bericht erstellt, auf deren Basis die PRAC-Empfehlung verabschiedet wurde. Diese Empfehlung beinhaltete erneut die Versendung einer DHPC als Risikominierungsmaßnahme.²¹ Dieser wurde auch auf der nachfolgenden CHMP-Sitzung zugestimmt und Inhalt und Kommunikationsplan wurden verabschiedet.²²

Die Europäische Kommission hatte am 26.07.2018 die finale Entscheidung über den Ausgang des Verfahrens getroffen. Diese ist, da Esmya® zentral zugelassen ist, direkt verbindlich.

Die DHPC, die in Deutschland am 26.07.2018 als Rote-Hand-Brief versendet wurde, hat die Fachkreise über die neue Indikationseinschränkung und Kontraindikation informiert.²³

DHPC resultierend aus Signalverfahren

Als Signal bezeichnet man Informationen aus einer oder mehreren Quellen, einschließlich Beobachtungen und Experimenten, die einen neuen möglichen Kausalzusammenhang oder einen neuen Aspekt eines bekannten Zusammenhangs zwischen einer Intervention und einem Ereignis oder einer Reihe von, erwünschten oder unerwünschten, Ereignissen nahelegen, die für hinreichend wahrscheinlich gehalten werden, um eine Überprüfung zu rechtfertigen.²⁴

Die Zulassungsinhaber betreiben Signaldetektion für die eigenen Arzneimittel. Die EMA übernimmt dies für Wirkstoffe in zentral zugelassenen Arzneimitteln, die Mitgliedstaaten für Wirkstoffe in national sowie im MR- und DC-Verfahren zugelassenen Arzneimitteln im Rahmen einer Arbeitsteilung. Dies bedeutet, dass jeder Mitgliedstaat für bestimmte Wirkstoffe verantwortlich ist (Signal-Lead Member State, LMS) und hierfür mögliche Signale zwecks einer weiteren Bewertung durch den PRAC aufbereitet. Insgesamt befinden sich ca. 1.700 Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in diesem Signal-Worksharing, gemäß der von der EMA erstellten Liste (www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-publishes-active-substance-list-lead-member-state-responsible-safety).²⁵

Der PRAC bewertet und veröffentlicht Empfehlungen zu dem jeweiligen Signal auf der EMA-Homepage direkt nach dem Meeting (Meeting Highlights) und ca. drei Wochen danach (Recommendation on safety signals).^{26, 27}

Wenn der PRAC das Versenden einer DHPC als Risikominierungsmaßnahme empfohlen hat, werden, wie in GVP Modul XV vorgegeben, der von dem/den betroffenen pU erstellte englische Text und der dazugehörige Kommunikationsplan verabschiedet²⁸ und an den CHMP zur Zustimmung weitergeleitet.

DHPC resultierend aus Signalverfahren am Beispiel von Sildenafil

Sildenafil wird zur Behandlung von:

- erwachsenen Männern mit erektiler Dysfunktion angewendet (in Viagra und Generika)²⁹
- erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und
- pädiatrischen Patienten im Alter von 1–17 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (in Revatio und Generika)³⁰

angewendet. Sildenafil ist nicht für die Verwendung in der Schwangerschaft zur Behandlung von intrauterinen Wachstumsstörungen zugelassen.

14. Rote-Hand- Brief zu Modafinil vom 09.05.2019; www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-modafinil.html; letzter Zugriff am 11.06.2019

15. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac; letzter Zugriff am 06.08.2019

16. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human (CMDh); www.hma.eu/28.html; letzter Zugriff am 06.08.2019

17. Gedeon Richter Pharma GmbH: Esmya® Fachinformation; www.gedeonrichter.de/exklusiv-fachkreise/praxis-service/fachinformationen/; letzter Zugriff am 23.06.2019

18. European Commission: Notification to the PRAC/EMA Secretariat of a Referral under Article 20 of regulation (EC) 726/2004. 29.11.2017. Ref. Ares(2017)5862846 - 30/112017; www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-notification_en.pdf; letzter Zugriff am 15.06.2019.

19. EMA: Esmya® PRAC Assessment report on provisional measures. 08.02.2018. EMA/97889/2018; www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-assessment-report-provisional-measures_en.pdf; letzter Zugriff am 07.08.2019

20. Rote-Hand-Brief zu Esmya® vom 15.02.2018; www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-esmya.html; letzter Zugriff am 15.06.2019

21. EMA: Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data – Invented name: Esmya. 17.05.2018. EMA/442745/2018; www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-assessment-report_en.pdf; letzter Zugriff am 15.06.2019

22. EMA: Esmya Scientific Conclusions Annex IV 08/08/2018; www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-annex-iv_en.pdf; letzter Zugriff am 07.08.2019

23. Rote-Hand-Brief zu Esmya® vom 26.07.2018; www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-esmya.html; letzter Zugriff am 07.08.2019

Die klinische Studie STRIDER, in der die Verwendung von Sildenafil in der Schwangerschaft zur Einschränkung des intrauterinen Wachstums untersucht werden sollte, wurde vorzeitig abgebrochen, da die persistente pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) und die neonatale Mortalität im Sildenafil-Arm der Studie häufiger auftraten. Dieses Signal wurde von der niederländischen Zulassungsbehörde College ter Beoordeling van Geneesmiddelen und dem niederländischen Zentralausschuss für die Forschung am Menschen (Central Committee on Research Involving Human Subjects, CCMO) der EMA gemeldet.

Aufgrund der Evidenz der schädigenden Wirkung von Sildenafil auf das Neugeborene wurde eine ausführliche Bewertung dieses Signals im Rahmen eines Signalverfahrens als notwendig erachtet. Die EMA leitete das Verfahren ein. Das Signal wurde in EPITT eingetragen (EPITT Nr. 19287) und durch die niederländische Zulassungsbehörde bestätigt (PRAC-Rapporteur).

In der September-Sitzung 2018 verabschiedete der PRAC die Empfehlung zum Signal, die u. a. die Versendung einer DHPC an die Fachkreise beinhaltet. Diese Empfehlung wurde, da Viagra und Revatio zentral zugelassene Arzneimittel sind, an das CHMP zur Zustimmung weitergeleitet.³¹

Der Text der DHPC und des Kommunikationsplans wurden zuerst im PRAC und anschließend in CHMP verabschiedet. Da mehrere pU Zulassungsinhaber sildenafilhaltiger Arzneimittel sind, wurde eine gemeinsame deutsche Übersetzung unter der Federführung eines pU (ggf. Verbands der pharmazeutischen Industrie) angefertigt. Diese wurde zusammen mit dem Verteilerkreis und der Art des Briefes mit der zuständigen Bundesoberbehörde, in diesem Fall dem BfArM, abgestimmt.

Aufgrund der Wichtigkeit der darin enthaltenen Informationen und der Handlungsempfehlung an die Fachkreise wurde die DHPC am 11.10.2018 als Rote-Hand-Brief versendet.³²

DHPC resultierend aus PSUSA-Verfahren

Die regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte, die sog. PSUR (Periodic Safety Update Reports) sind Pharmakovigilanzdokumente, die nach der Zulassung nach definierten Zeitabständen von den pU erstellt werden. Sie werden von den zuständigen nationalen Arzneimittelbehörden bewertet und anschließend im PRAC diskutiert. Basierend auf allen verfügbaren Daten unter Berücksichtigung neuer Sicherheitsinformationen liefern sie eine Analyse und Aktualisierung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln.

DHPC resultierend aus PSUSA-Verfahren am Beispiel von *Saccharomyces boulardii* (PSUSA/00009284/201702)

Trockenhefe aus *Saccharomyces cerevisiae* HANSEN CBS 5926 (im med. Sprachgebrauch auch als *Saccharomyces boulardii* bezeichnet) in lebensfähiger Form wird bei Kindern ab zwei Jahren und Erwachsenen zur Behandlung von akuten Diarrhöen, zur Vorbeugung von Reisediarrhöen, bei sondenernährungsbedingten Diarrhöen und bei Akne angewendet.³³

Der Wirkstoff *Saccharomyces boulardii* hat laut der EURD-Liste (ID 9284) eine PSUR-Frequenz von drei Jahren. Der Wirkstoff ist nur in national zugelassenen Arzneimitteln enthalten.³⁴

Im September 2017 waren die PSUR aller Arzneimittel, die den Wirkstoff *Saccharomyces boulardii* enthalten, Gegenstand einer PRAC-Diskussion im Rahmen des PSUSA-Verfahrens. Der von der zuständigen Arzneimittelbehörde erstellte und von den Mitgliedstaaten und betroffenen pU kommentierte Bewertungsbericht war die Grundlage für die Verabschiedung der PRAC-Empfehlung. Basierend auf der Überprüfung der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit hat der PRAC die Aktualisierung der Fach- und

24. Durchführungsverordnung (EU) 520/ 2012 Art. 19 in der gültigen Fassung.

25. EMA: European Medicines Agency publishes active substance list with lead Member State responsible for safety monitoring; www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-publishes-active-substance-list-lead-member-state-responsible-safety; letzter Zugriff am 15.06.2019

26. EMA: Recommendations on Safety Signals PRAC; www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals; letzter Zugriff am 15.08.2019?

27. EMA: Agendas, Meetings and Highlights PRAC; www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights; letzter Zugriff am 15.08.2019

28. Good Pharmacovigilance Practices Modul IX Signal Management. 22.11.2017

29. Pfizer: Fachinformation zu Viagra®; www.pfizer.de/medikamente-produkte/rezeptpflichtige-medikamente/pfizer-produkte/detailansicht/viagraR/; letzter Zugriff am 11.06.2019

30. Pfizer: Fachinformation zu Revatio. www.pfizer.de/medikamente-produkte/rezeptpflichtige-medikamente/pfizer-produkte/detailansicht/revatio-r-filmtabletten/

31. EMA: Meeting Minutes 3-6 September 2018 PRAC. 04.10.2018. EMA/PRAC/675727/2018; www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-september-2018; letzter Zugriff am 11.06.2019

32. Rote-Hand-Brief zu Sildenafil vom 11.10.2018; www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-sildenafil.html; letzter Zugriff am 11.06.2019

33. MEDICE: Fachinformation zu Perenterol Forte; letzter Zugriff am 15.06.2019

34. EMA: EURD-Liste. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs; letzter Zugriff am 16.06.2019

35. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Minutes of the meeting on 25-29

Gebrauchsinformationen dieser Arzneimittel und die Einführung folgender Kontraindikation und nachfolgende Produktinformationsänderung empfohlen: „*schwerkranke Patienten oder immunsupprimierte Patienten aufgrund des Fungämierisikos*“ sowie als besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung „[...] Fälle von Fungämie (und positivem Nachweis von *Saccharomyces*stämmen in der Blutkultur) berichtet, meist bei Patienten mit zentralem Venenkatheter, schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten. [...] Bei einigen schwerkranken Patienten kam es hingegen zu einem tödlichen Verlauf [...] Wie bei allen Medikamenten, die lebende Mikroorganismen enthalten, muss der Handhabung des Produkts in Gegenwart von Patienten mit zentralem, aber auch peripherem Venenkatheter besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, auch wenn die Patienten nicht mit *Saccharomyces boulardii* behandelt werden, um jegliche Kontaminierung durch die Hände und/oder Verbreitung über die Raumluft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).“³⁵

Der PRAC hat ebenfalls empfohlen, die Fachkreise umgehend über die neue Kontraindikation sowie die Vorsichtsmaßnahme mittels DHPC zu informieren.³⁵ Der durch den Originator eingereichte englische Text der DHPC sowie der Kommunikationsplan wurden verabschiedet und an die CMDh zur Stellungnahme weitergeleitet.

Die CMDh hat sich im Oktober 2017 der PRAC-Empfehlung angeschlossen und einstimmig seine Stellungnahme verabschiedet.³⁶ Diese richtete sich an die Mitgliedstaaten und beinhaltete den Zeitplan für die Umsetzung der beschlossenen Maßnahmen – u. a. die Implementierung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderungsanzeige durch die betroffenen pU).³⁷

Das BfArM hat mit dem Bescheid vom 26.01.2018 die Stellungnahme der Koordinierungsgruppe umgesetzt.³⁸

Da in Deutschland mehrere pU betroffen waren, musste nach GVP Modul XV eine konsolidierte deutsche Übersetzung der zuständigen Bundesoberbehörde (in diesem Fall das BfArM) übermittelt werden, ggf. unter der Federführung eines Verbandes der pharmazeutischen Industrie. Diese wurde zusammen mit dem Verteilerkreis und der Art des Briefes mit der Behörde abgestimmt.

Aufgrund der Wichtigkeit der darin enthaltenen Informationen sowie der Handlungsempfehlung an die Fachkreise wurde die DHPC am 22.01.2018 als Rote-Hand-Brief an die Fachkreise versendet.

DHPC resultierend aus Typ-IB/II-Variation-Verfahren

Eine Variation (Änderungsanzeige) ist eine Änderung im Dossier eines zugelassenen Arzneimittels.

Ein Worksharing ist nach Art. 20 der Variation Regulation ein Verfahren zur Arbeitsteilung.

DHPC resultierend aus Typ-IB/II-Variation-Verfahren am Beispiel von Euthyrox DE/H/XXXX/WS/356

Der Rote-Hand-Brief zu Euthyrox aus einem Variation-Verfahren stellt insoweit einen Sonderfall dar, da die Versendung nicht aufgrund eines tatsächlichen Arzneimittelrisikos, sondern als Vorbeugemaßnahme erfolgt ist.

Die neue Formulierung des Arzneimittels wurde in Frankreich im März 2017 vermarktet. Nach der Einführung erhöhten sich die Berichte von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit der Einnahme von Levothyrox® enorm. Aufgrund der fehlenden Kommunikation der Änderungen an die Fachkreise und Patienten durch die französische Arzneimittelbehörde Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) und einer Nichtverfügbarkeit von alternativen levothyroxinhaltigen Arzneimitteln auf dem französischen Markt kam es zu einer großen Protestwelle durch

September 2017. 26.10.2017. EMA/PRAC/782068/2017; www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-29-september-2017_en.pdf; letzter Zugriff am 15.06.2019

36. EMA: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) – Minutes for the meeting on 9–11 October 2017. 6 November 2017. EMA/CMDh/708470/2017; www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_Agendas_and_Minutes/Minutes/2017_10_CMDh_Minutes.pdf; letzter Zugriff am 15.06.2019

37. EMA: CMDh Position on PSUSA Saccharomyces boulardii; www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/saccharomyces-boulardii-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variational-amendments-product-information/00009284/201702_en.pdf; letzter Zugriff am 15.06.2019

38. BfArM PSUSA-Umsetzungsbescheid vom 26.01.2018; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PSUSAS/s-z/saccharomyces-boulardii_bescheid_bfarm.pdf; letzter Zugriff am 15.06.2019

39. Paesler J et al.: Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 3/2018; www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Archiv/bulletin-archiv.html; letzter Zugriff am 20.06.2019

40. EMA: Public Variation Assessment Report Type II group of Variations Procedure Number DE/H/xxxx/WS/356. 29 : 04, 2019

41. BfArM: Informationen zu Euthyrox BfArM; www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Euthyrox/_node.html; letzter Zugriff am 20.06.2019

die Medien und in sozialen Netzwerken, inkl. einer Petition zur Wiedereinführung der alten Levothyrox®-Formulierung.³⁹

Die gleiche Änderung der Formulierung der levothyroxinhaltigen Arzneimittel der Firma in Deutschland und 20 anderen EU-Mitgliedstaaten wurde im Rahmen eines Worksharing-Verfahrens DE/H/XXXX/WS/356 eingereicht. Deutschland hat die Bewertung der eingereichten Änderungsanzeige durchgeführt.⁴⁰ Aufgrund der Situation in Frankreich nach der Einführung der neuen Formulierung und der Gleichheit der Zusammensetzung von in Deutschland verfügbarem Euthyrox® mit Levothyrox®, wurde im Januar 2018 der PRAC konsultiert, um die Gründe für die Situation in Frankreich zu analysieren und mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung in Deutschland zu diskutieren.⁴¹

Der PRAC hat den Vorschlag zu einer umfangreichen Kommunikation der Patienten mittels Informationsbroschüre und der medizinischen Fachkreise mittels DHPC vor der Einführung der neuen Formulierung unterstützt. Der Rote-Hand-Brief wurde kurz vor der Vermarktung der neuen Formulierung an die Fachkreise versendet (vgl. Ausgabe 3/2018 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit).

FAZIT

Die Rote-Hand- und Informationsbriefe sind ein gut etabliertes Instrument zur Benachrichtigung von Angehörigen der Heilberufe insbesondere über neue oder veränderte Risiken zu Arzneimitteln, die nach inhaltlicher Abstimmung mit der i. d. R. zuständigen Bundesoberbehörde versendet werden. Da sie häufig aus einem europäischen Risikobewertungsverfahren mit ausführlicher wissenschaftlicher Bewertung stammen, stellen die darin enthaltenen Informationen die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse dar, deren Kenntnis für die Fachkreise evident sind.

Entscheidend für die Fachkreise ist, wie auch für andere Interessenvertreter, dass diese Risikokommunikation als ein wichtiges Instrument zu Risikominimierung wahrgenommen wird. Diese Informationen sind von den betroffenen Fachkreisen sorgfältig zu berücksichtigen.

In Deutschland wird der Rote-Hand-Brief derzeit fast immer postalisch an die definierten Zielgruppen (Ärzte, Apotheker, medizinische Fachkreise) verschickt und auf den jeweiligen Websites der Zulassungsinhaber und der Bundesoberbehörden BfArM und PEI der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt. In der Vergangenheit haben insbesondere Ärzte berichtet, dass sie die neuen Informationen zur Anwendung der Arzneimittel und zu neuen Arzneimittelrisiken nicht immer zeitnah erhalten hätten. Daher ist zu prüfen, inwieweit technische Weiterentwicklungen genutzt werden könnten, um flächendeckend alle Adressaten des jeweiligen Rote-Hand- oder Informationsbriefes schnell zu erreichen. Eine Möglichkeit ist die Implementierung von Rote-Hand- und Informationsbriefen in die Apotheken- und Praxissoftware. Dieser Ansatz hat aus Sicht des BfArM in der Praxis ein großes Potenzial, die Bedürfnisse der Anwender und den Informationsauftrag der Bundesoberbehörden zu adressieren.

Der Beitrag basiert auf folgender Masterarbeit der Autorin: Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) als Teil der Risikokommunikation resultierend aus europäischen Verfahren und ihre nationale Umsetzung in Deutschland. Masterarbeit zur Erlangung des Titels „Master of Drug Regulatory Affairs“ der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, vorgelegt von Genoveva Dimitrova aus Köln, eingereicht am 07.07.2019.

// Daten zur Aluminiumkinetik nach Verabreichung von aluminiumbasierten Adjuvanzen in Ratten //

K. WEISSER
B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat im Rahmen eines vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderten Forschungsprojektes zur Aluminium-Toxikokinetik (vorgestellt in¹) neue Daten zur Aufnahme und Verteilung von Aluminium (Al) aus Adjuvanzen und adjuvantierten Arzneimitteln (Therapieallergene und Impfstoffe) in Ratten gewonnen und publiziert.^{2,3} Im folgenden Beitrag werden die Ergebnisse zusammengefasst.

HINTERGRUND

Die allergenspezifische Immuntherapie ist eine etablierte Methode zur Behandlung von Allergien. Dabei werden über einen Zeitraum von mehreren Jahren allmählich steigende Dosen von Allergenextrakten verabreicht. Die meisten Präparate zur subkutanen Immuntherapie (SCIT) in Europa enthalten an schwerlösliches Aluminiumhydroxid (AH) adsorbierte Substanzen.⁴ Die Herstellung beruht entweder auf der Adsorption von Allergenen an kommerzielles AH (z. B. Alhydrogel[®]) oder auf einer In-situ-Kopräzipitation von AH mit Allergenen. Auch viele Impfstoffe (z. B. Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Hepatitis-B-, Pneumokokken- und Meningokokkenimpfstoffe) enthalten Al-Adjuvanzen, weil eine effektive Impfung ohne diese Unterstützung nur schlecht oder gar nicht möglich wäre. Hierbei sind die Impfantigene entweder an AH oder an Aluminiumphosphat (AP) adsorbiert.

Die Aluminiumzufuhr durch eine SCIT stellt eine nennenswerte Quelle von Al für den Menschen dar. Die kumulative Aluminiumdosis pro Jahr durch eine SCIT (bis zu 14 mg Al bei vierwöchigen Intervallen mit der Al-Maximaldosis) kann, vor allem bei Kindern, die resorbierte Aluminiummenge aus der Zufuhr über die Nahrung erreichen oder sogar übersteigen. Auch die kumulative Aluminiumaufnahme durch die empfohlene Grundimmunisierung von Säuglingen in den ersten beiden Lebensjahren in Deutschland ist in den letzten Jahrzehnten angestiegen und beträgt nach dem derzeitigen, von der STIKO empfohlenen Impfschema (STIKO 2019⁵) abhängig von der Produktauswahl etwa 2,9–5,3 mg Al. Obwohl es weder aus epidemiologischen Studien noch aus der Spontanerfassung von Nebenwirkungen ein Signal zu aluminiumbedingter Toxizität nach Impfungen oder SCIT gibt, wird die Sicherheit dieser Arzneimittel in der Öffentlichkeit immer wieder angezweifelt.

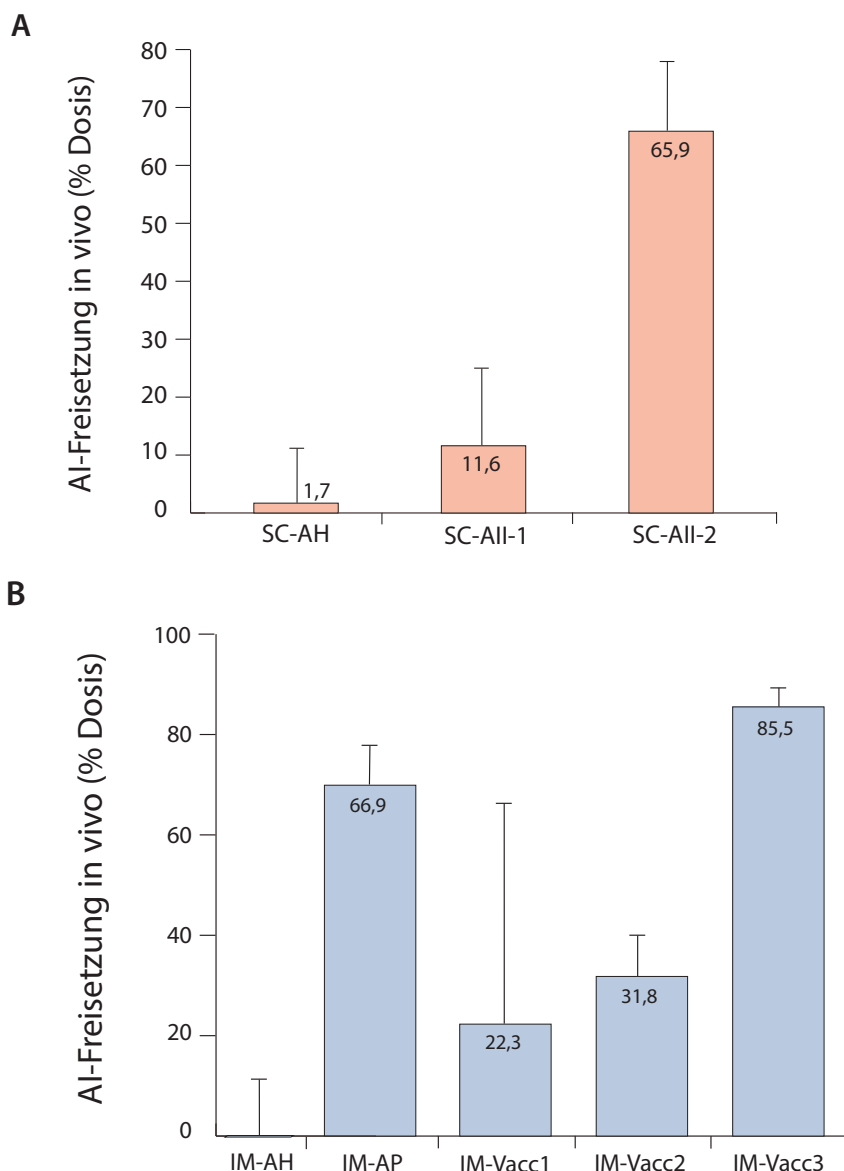
Von großer Bedeutung für eine toxikologische Risikobewertung ist die Kenntnis der Toxikokinetik (Geschwindigkeit der Aufnahme, Verteilung und Elimination im Körper), die für Al nach einer subkutanen oder intramuskulären Injektion von Adjuvanzen tatsächlich weitgehend unbekannt ist. Aufgrund der Schwerlöslichkeit der als Adjuvanzen eingesetzten Aluminiumkomplexe ist von sehr langsamen Resorptionsraten auszugehen. Untersuchungen an subkutanen⁶ und intramuskulären⁷ Injektionsstellen in verschiedenen Tierspezies geben Hinweise darauf, dass sich die Resorption aus Al-Adjuvanzen über mehrere Monate erstreckt. In einer ersten Studie mit gelöstem Aluminiumcitrat konnten wir zeigen, dass einmal gelöste Al³⁺-Ionen sowohl subkutan als auch intramuskulär dosisproportional sehr rasch und vollständig resorbiert werden.⁸ Aus dem Grund ist davon auszugehen, dass die Auflösung der Al-Adjuvanskomplexe für den Zeitverlauf der Aluminiumkonzentrationen im Organismus geschwindigkeitsbestimmend sein sollte. Toxikokinetische Daten nach Injektion von Adjuvanzen beim Menschen sind nicht verfügbar und entsprechende Studien sind aus ethischen, rechtlichen und methodischen Gründen kaum durchführbar.⁹ Daher haben wir die Adjuvanskinetik in

Ratten genauer untersucht. Mit Hilfe eines physiologiebasierten Modells sollen die Daten später auf den Menschen übertragen werden.

NEUE DATEN

In der Studie des PEI wurde Ratten entweder reines AH-Adjuvans oder eines von zwei auf dem Markt befindlichen AH-adjuvantierten, zur Immuntherapie vorgesehenen Allergenpräparates subkutan verabreicht.² In einem zweiten Studienteil erhielten die Tiere reines AH- oder AP-Adjuvans oder einen von drei verfügbaren Al-adjuvantierten Impfstoffen intramuskulär injiziert.³ Die verabreichte Aluminiumdosis betrug maximal 1,25 mg, was der erlaubten Höchstmenge in einer Humandosis dieser Produkte nach Europäischem Arzneibuch entspricht.^{10,11} Bezogen auf das Körpergewicht erhielten die Ratten somit das 170-fache einer entsprechenden Aluminiumdosis für einen 60 Kilogramm schweren Erwachsenen.

Die über 80 Tage gemessenen Aluminiumplasmaspiegel der Ratten lagen nur geringfügig über den parallel erhobenen Basisspiegeln der mitgeführten Kontrollgruppen, die Al rein über die Nahrung auf-



Abbildungen 1A und B:
 Prozentuale Freisetzung von Aluminium aus der Injektionsstelle bei Ratten an Tag 80 nach (A) subkutaner Injektion von reinem Adjuvans (SC-AH) oder adjuvantierten Therapieallergenprodukten (SC-AII-1, SC-AII-2) und (B) nach intramuskulärer Injektion von reinen Adjuvanzien (IM-AH, IM-AP) oder Impfstoffen (IM-Vacc-1, -2, -3)
 (Mittelwerte + SD; Angabe in den Säulen: Mittelwert)

nahmen.^{2,3} In zwei Gruppen, in denen die Tiere ein vom Hersteller in situ präzipitiertes Allergenprodukt oder reines AP-Adjuvans erhalten hatten, stieg die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC, area under the curve) über 80 Tage im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe signifikant an.^{2,3}

Anders die Situation im Knochen: Hier wurde in allen Gruppen ein Anstieg der Aluminiumkonzentration im Vergleich zur Kontrolle festgestellt. Die maximal gemessene Aluminiumkonzentration im Knochen (Mittelwert \pm SD: $3,35 \pm 0,39$ $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht nach Gabe von AP-Adjuvans) lag allerdings deutlich unterhalb eines toxikologisch bedenklichen Konzentrationsbereichs, der für Ratten und Menschen gleichermaßen oberhalb von 10–15 $\mu\text{g/g}$ angenommen wird.^{12, 13}

Der Anstieg im Knochen korrelierte insgesamt mit der bis Tag 80 von dem jeweiligen Präparat an der Injektionsstelle freigesetzten Aluminiummenge.^{2,3} Die prozentual im Vergleich zur injizierten Dosis in vivo freigesetzte Menge war bei den Allergenprodukten für das in situ hergestellte Produkt (All-2; 66 %) deutlich höher als für das mit kommerziellem AH hergestellte Produkt (All-1; 12 %; siehe Abbildung 1A). Bei den Impfstoffen wurde aus AP bzw. dem mit AP adjuvantierten Impfstoff (Vacc3) deutlich mehr Al freigesetzt als aus AH bzw. einem an AH adsorbierten Impfstoff (Vacc1) (Abbildung 1B). Das bestätigt frühere Hinweise aus der Literatur, dass AP sich sowohl in vitro¹⁴ sowie eigene unveröff. Daten) als auch in vivo¹⁵ schneller löst und steht im Einklang mit den physikochemischen Eigenschaften von AP (amorph, höhere Löslichkeit) im Vergleich zu AH (kristallin)¹⁶, welche die Al-Freisetzung und -Resorption begünstigen.

Im Gehirn wurden keine relevanten Unterschiede in der Aluminiumkonzentration zwischen den Tieren, die Al-Produkte erhalten hatten, und den Kontrollen gefunden.^{2,3} Dies stimmt mit Literaturdaten überein, die darauf hinweisen, dass im Gegensatz zum Knochen nur ein sehr geringer Anteil (<0,01 Prozent) einer Aluminiumdosis in das Gehirn gelangt.¹⁷ Da die Messung die gesamte rechte Hirnhälfte umfasste, wurden auch potenzielle lokale Häufungen oder die von einigen Autoren postulierten ins Gehirn transportierten ungelösten Aluminiumpartikel¹⁸ miterfasst. Nach den vorliegenden Ergebnissen sind solche Anteile quantitativ vernachlässigbar.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die neuen Daten bestätigen, dass die Aluminiumaufnahme von der Injektionsstelle ins Blut über einen sehr langen Zeitraum erfolgt (je nach Adjuvantyp etwa drei bis zwölf Monate). Die Geschwindigkeit der Freisetzung scheint aus in situ hergestellten Allergenprodukten und mit AP adjuvantierten Impfstoffen höher zu sein als bei mit kommerziellem AH hergestellten Produkten. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass der 80-Tage-Wert nur eine Momentaufnahme darstellt.

Der Knochen stellt das Hauptspeicherorgan für Al dar und die Elimination daraus erfolgt sehr langsam.¹⁷ Daher ist davon auszugehen, dass die kumulative Belastung im Knochen zwischen Produkten mit gleicher Aluminiumdosis trotz unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeiten vergleichbar ist.

Die Ergebnisse in Ratten sind selbstverständlich nicht direkt auf den Menschen übertragbar. Das gilt insbesondere wegen der Unterschiede zwischen den Spezies im Hinblick auf Knochenarchitektur und -turnover.^{19, 20} Um aussagekräftige Übertragungen der Tierdaten auf den Menschen – insbesondere auf Kinder – vornehmen zu können, sind physiologiebasierte Modelle notwendig.

Eine grobe Extrapolation ist mit Hilfe des in Pharmakologie und Toxikologie üblichen allometrischen Faktors für Ratten (6,2) zur Umrechnung einer humanäquivalenten Dosis pro Kilogramm Körpergewicht möglich.²¹ Die höchste in den Ratten freigesetzte Aluminiummenge (837 mg aus AP) pro Kilogramm Körpergewicht (2,4 mg/kg) geteilt durch 6,2 (ca. 0,39 mg/kg) entspricht immer noch dem etwa 30-fachen der entsprechenden Dosis für einen 60-kg-Erwachsenen (0,014 mg/kg). Das lässt erwarten,

REFERENZEN

1. Weisser K et al.: Entwicklung eines PBTK-Modells für die Risikobewertung der Aluminiumexposition aus Adjuvanzen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3/2017; https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2017/3-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=6

2. Weisser K et al.: Aluminium from adjuvanted subcutaneous allergen immunotherapeutics is mainly detected in bone. *Allergy*. 2019 Jul 15. doi: 10.1111/all.13982

3. Weisser K et al.: Aluminium in plasma and tissues after intramuscular injection of adjuvanted human vaccines in rats. *Arch Toxicol*. 2019 Sep 14. doi: 10.1007/s00204-019-02561-z

4. Mahler V et al.: Understanding Differences in Allergen Immunotherapy Products and Practices in North America and Europe. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:813-828

5. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut – 2019; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/34_19.pdf?__blob=publicationFile

6. McDougall SA et al.: Analysis of aluminium in rat following administration of allergen immunotherapy using either aluminium or microcrystalline-tyrosine-based adjuvants. *Bioanalysis*. 2016;8:547-556

7. Verdier F et al.: Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the *Cynomolgus* monkey. *Vaccine*. 2005;23:1359-1367

8. Weisser K et al.: Aluminium toxicokinetics after intramuscular, subcutaneous, and intravenous injection of Al citrate solution in rats. *Arch Toxicol*. 2019 Jan;93(1):37-47

9. Weisser K et al.: Towards toxicokinetic modelling of aluminium exposure from adjuvants in medicinal products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017; 88:310-321

10. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9.6, Monograph 1063: Allergen products (01/2019)

11. European Pharmacopoeia Ph. Eur. 9.6, Monograph 0153: Vaccines for human use (07/2018)

dass der Anstieg von Al in Plasma und Geweben nach einer Einzeldosis eines Impfstoffs bzw. Allergenproduktes im erwachsenen Menschen nur etwa 1/30 des Anstiegs in den Ratten der Studie entspricht. Demnach würden die Aluminiumkonzentrationen auch im Knochen nicht messbar über die Basiswerte ansteigen.

Während einer mehrjährigen subkutanen Immuntherapie kann jedoch vor allem im Hauptspeicherorgan Knochen die Aluminiumkonzentration akkumulieren. Der kumulative Anstieg im Knochen nach einer über drei Jahre durchgängigen (perennialen) Behandlung mit insgesamt 36 Dosen eines Präparats mit maximal 1,25 mg Al/Dosis wird anhand der vorliegenden Daten auf 1–2 µg/g Feuchtgewicht geschätzt. Das wäre zwar ein substanzialer Anstieg, der jedoch angesichts des oberen Normalbereichs bei gesunden Erwachsenen (bis zu 10 µg/g Trockengewicht^{13,22} als klinisch nicht relevant anzusehen ist.

FAZIT

Es ist erstmals gelungen, aus zugelassenen aluminiumadjuvantierten Arzneimitteln systemisch verfügbares Aluminium im Tiermodell zu messen. Nach subkutaner oder intramuskulärer Gabe von aluminiumhaltigen Allergenprodukten oder Impfstoffen stieg nach 80 Tagen die Aluminiumkonzentration im Hauptspeicherort Knochen deutlich und im Plasma geringfügig an. Im Gehirn war kein relevanter Anstieg messbar.

Der beobachtete Aluminiumanstieg in den Ratten kann nicht direkt auf den Menschen übertragen werden. Die aktuellen Daten weisen dennoch darauf hin, dass Einzelimpfungen im Menschen nicht zu messbaren Veränderungen der Aluminiumbelastung im Gewebe führen. Nach einer mehrjährigen subkutanen Immuntherapie ist ein substanzialer, aber klinisch nicht relevanter Anstieg der Aluminiumkonzentration im Knochen zu erwarten. Verlässliche Extrapolationen von den Ergebnissen in der Ratte auf den Menschen, vor allem auf Kinder, sind jedoch erst mit Hilfe eines physiologiebasierten Modells möglich. Die gewonnenen Daten sind für die Validierung eines solchen Modells essenziell.^{1,9} Ein solches Modell soll nach erfolgreicher Validierung langfristig zur Risikobewertung einer Aluminiumbelastung durch adjuvantierte Arzneimittel eingesetzt werden.

12. Sun X et al.: Aluminum trichloride impairs bone and downregulates Wnt/β-catenin signaling pathway in young growing rats. *Food Chem Toxicol*. 2015;86:154-162

13. Klein GL: Aluminum toxicity to bone: A multisystem effect? *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2019;5:2-5

14. Seeber SJ et al.: Solubilization of aluminum-containing adjuvants by constituents of interstitial fluid. *J Parenter Sci Technol*. 1991; 45:156-159

15. Flarend RE et al.: In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26Al. *Vaccine*. 1997;15:1314-1318

16. HogenEsch H: Mechanism of immunopotential and safety of

aluminum adjuvants. *Front Immunol* 2013; 3:406

17. Yokel RA, McNamara PJ: Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol*. 2001;88:159-167

18. Gherardi RK et al.: Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines. *Front Neurol* 2015;6:4

19. Bagi CM et al.: Comparative bone anatomy of commonly used laboratory animals: implications for drug discovery. *Comp Med*. 2011;61:76-85

20. Barak MM et al.: Of mice, rats and men: trabecular bone architecture in mammals scales to body mass with negative allometry. *J Struct Biol*. 2013;183:123-131

21. Nair AB, Jacob S: A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7:27-31

22. Hellström HO et al.: The aluminum content of bone increases with age, but is not higher in hip fracture cases with and without dementia compared to controls. *Osteoporos Int*. 2005;16:1982-1988.

NEUES IN KÜRZE

RANITIDIN: RÜCKRUF VON RANITIDINHALTIGEN ARZNEIMITTELN

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert darüber, dass in der Europäischen Union ein Rückruf von Arzneimitteln erfolgt, die den von dem Wirkstoffhersteller Saraca Laboratories Limited hergestellten Wirkstoff Ranitidin enthalten. Es liegen Indizien vor, dass auch der Wirkstoff weiterer Wirkstoffhersteller von der Verunreinigung betroffen sein könnte. Ranitidinhaltige Arzneimittel werden zur Kontrolle der Magensäureproduktion bei Sodbrennen, zur Behandlung der Refluxerkrankungen und zur Prophylaxe von Magengeschwüren eingesetzt.

Seit den europäischen Risikominimierungsmaßnahmen zu den Sartanen, durch die eine Nitrosaminbelastung durch diese Blutdrucksenker vermieden werden soll, werden weltweit auch andere Arzneimittel vorsorglich durch die Gesundheitsbehörden auf Nitrosamine untersucht. In diesem Zusammenhang wurden in ranitidinhaltigen Arzneimitteln geringe Mengen/Spuren des Nitrosamins N-Nitrosodimethylamin (NDMA) nachgewiesen. Dieser Stoff ist von der Internationalen Agentur für Krebsforschung der WHO und

der EU als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen eingestuft.

Bislang liegen noch nicht für alle ranitidinhaltigen Arzneimittel konkrete Erkenntnisse darüber vor, ob und in welchen Konzentrationen die Verunreinigung enthalten ist. Der Rückruf aller Chargen mit Wirkstoff des Herstellers Saraca Laboratories Limited erfolgt daher aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes bis zur Klärung des Sachverhaltes. Eine wissenschaftliche Bewertung des möglichen Gefährdungspotenzials findet zurzeit auf europäischer Ebene statt. Ziel ist es, zum Schutz der Patientinnen und Patienten kurzfristig europaweit harmonisierte Maßnahmen zu ergreifen.

Aufgabe des BfArM ist es, den Informationsaustausch zwischen den für die Überwachung des Arzneimittelverkehrs zuständigen Landesbehörden und den europäischen Behörden zu koordinieren. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die Behörden der Länder in Deutschland sind über den Sachverhalt informiert. Die EMA stimmt das weitere Vorgehen mit den Mitgliedstaaten ab. Die Rückrufe werden in Deutschland von

den Landesbehörden überwacht. Patientinnen und Patienten, die Fragen zu ihrer aktuellen Behandlung haben, können sich an ihre Ärztin bzw. ihren Arzt oder ihre Apothekerin bzw. ihren Apotheker wenden. Es stehen verschiedene Arzneimittel, die im gleichen Indikationsgebiet wie Ranitidin eingesetzt werden können, als Alternativen zur Verfügung. Ein akutes Patientenrisiko besteht nicht.

Sobald weitere Erkenntnisse vorliegen, wird das BfArM unverzüglich darüber informieren.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2019 //

(STAND 23.09.2019)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 28 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in London statt.

Die Informationen ergeben sich meist aus den von der EMA veröffentlichten Informationen. Andere Quellen sind explizit im Text angegeben.

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

METHOTREXAT: NEUE MASSNAHMEN ZUR VERMEIDUNG POTENZIELL TÖDLICHER DOSIERUNGSFEHLER MIT METHOTREXAT BEI ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN

(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 12.04.2018, Abschluss am 17.05.2019, EMEA/H/A-31/1463)

Die EMA hat neue Maßnahmen zur Vermeidung schwerwiegender und potenziell tödlicher Dosierungsfehler unter Methotrexat zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Morbus Crohn empfohlen. Die Empfehlungen resultieren aus einer Überprüfung von Berichten, dass Patienten trotz bereits eingeführter Maßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern Methotrexat falsch anwenden.

Bei entzündlichen Erkrankungen darf Methotrexat nur einmal pro Woche angewendet werden. Wird Methotrexat häufiger angewendet, kann das zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Die Überprüfung ergab, dass der Fehler in der Dosierungsfrequenz bei jedem Schritt, von der Verschreibung des Medikaments bis zur Einnahme durch den Patienten, auftreten kann.

Zu den neuen Maßnahmen zur Fehlervermeidung gehören Einschränkungen, dass diese Arzneimittel nur von bestimmten Ärzten verschrieben werden dürfen, prominenter Warnhinweise auf der Verpackung und die Bereitstellung von Schulungsmaterial für Patienten und Angehörige der Heilberufe. Um den Patienten die einmal wöchentliche Dosierung zu erleichtern, werden Methotrexat-tabletten zusätzlich in Blisterpackungen und nicht in Flaschen (oder Röhrchen) angeboten. Die Maßnahmen wurden unter Beteiligung von Patienten und Angehörigen der Heilberufe vereinbart.

Angehörige der Heilberufe sollten diese Empfehlungen befolgen:

- Methotrexat für entzündliche Erkrankungen ist nur einmal pro Woche anzuwenden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Todesfälle, sind aufgetreten, wenn Methotrexat häufiger angewendet wird.
- Nur Ärzte mit Erfahrung im Umgang mit methotrexathaltigen Arzneimitteln sollten diese verschreiben.

Angehörige der Heilberufe, die Methotrexat für entzündliche Erkrankungen verschreiben oder abgeben, sollten:

- die Schulungsmaterialien für oral einzunehmende methotrexathaltige Arzneimittel lesen;
- sicherstellen, dass sie mit den neuesten Änderungen der Fachinformationen methotrexathaltiger Arzneimittel für entzündliche Erkrankungen vertraut sind;
- dem Patienten (oder der Pflegekraft) klare Anweisungen zur einmal wöchentlichen Dosierung geben;
- sorgfältig überprüfen, dass der Patient (oder die Pflegekraft) verstanden hat, dass das Arzneimittel einmal pro Woche angewendet werden muss, und zwar jedes Mal, wenn ein neues Rezept ausgestellt oder das Arzneimittel abgegeben wird;

- gemeinsam mit dem Patienten (oder der Pflegekraft) entscheiden, an welchem Wochentag der Patient Methotrexat anwendet;
- den Patienten (oder die Pflegekraft) über Anzeichen einer Überdosierung mit Methotrexat beraten und Anweisungen geben, dass bei Verdacht auf eine Überdosierung unverzüglich ein Arzt aufzusuchen ist.

Die PRAC-Empfehlungen wurden dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) übermittelt, der für Humanarzneimittel betreffende Fragen zuständig ist und der die Stellungnahme der Agentur erstellt hat. Die Stellungnahme des CHMP wird nun an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine endgültige rechtsverbindliche Entscheidung, die in allen EU-Mitgliedstaaten bindend ist, erlassen wird. Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products

FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (MIT VORLÄUFIGER EMPFEHLUNG)

PICATO® (INGENOLMEBUTAT): ÜBERPRÜFUNG DES RISIKOS FÜR DIE ENTSTEHUNG VON HAUTKREBS

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-20/1489/C/2275/1489, gestartet am 05.09.2019)

Die EMA überprüft Daten zur Auslösung von Hautkrebs bei Patienten, die Picato® (Ingenolmebutat), ein Gel zur Behandlung von aktinischen Keratosen, angewendet haben. Die aktinische Keratose ist eine Hauterkrankung, die durch zu viel Sonnenlicht verursacht wird. Auslöser für die Überprüfung waren Daten aus mehreren Studien, die eine höhere Anzahl von Hautkrebsfällen, einschließlich Plattenepithelkarzinomen, bei Patienten, die mit Picato® behandelt wurden, zeigten.

Die Produktinformation für Picato® enthält bereits einen Warnhinweis zu Berichten über das Auftreten eines Hauttumortyps (Keratoakanthom). Nach einer separaten Überprüfung wird diese Warnung derzeit aktualisiert, um Hautkrebs wie Basalzellkarzinom, Morbus Bowen und Plattenepithelkarzinom aufzuführen.

Angehörigen der Gesundheitsberufe wird empfohlen, Picato® mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die in der Vergangenheit Hautkrebs hatten. Darüber hinaus sollten die Patienten weiterhin auf Hautveränderungen achten und ihren Arzt sofort informieren, wenn sie etwas Ungewöhnliches bemerken. Patienten, die Fragen oder Bedenken bezüglich ihrer Behandlung haben, sollten sich an ihren Arzt wenden.

Um zu entscheiden, ob Picato® das Hautkrebsrisiko erhöht, wird der PRAC nun eine gründliche Überprüfung aller verfügbaren Daten, auch aus laufenden Studien, durchführen. Der Ausschuss wird die Auswirkungen der Daten auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato® bewerten und empfehlen, ob die Zulassung des Medikaments in der EU geändert werden sollte.

Picato® ist als Gel erhältlich, das auf die von aktinischen Keratosen betroffenen Hautpartien aufgetragen wird. Es wird verwendet, wenn die von aktinischen Keratosen betroffene Oberhaut nicht übermäßig verhornt oder verdickt und erhaben ist. Aktinische Keratosen werden durch zu viel Sonnenlicht verursacht und können zu invasivem Hautkrebs führen. Picato® ist seit November 2012 in der EU zugelassen.

Die Überprüfung von Picato® wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden:

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato

LEUPRORELINHALTIGE ARZNEIMITTEL: EUROPÄISCHES BEWERTUNGSVERFAHREN ZUR ÜBERPRÜFUNG VON MEDIKATIONSFEHLERN BEI DEPOTZUBEREITUNGEN EINGELEITET (laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1486, gestartet am 14.06.2019)

Die EMA überprüft leuprorelinhaltige Arzneimittel aufgrund von Berichten zu Medikationsfehlern, die auf Zubereitungs- und Applikationsfehler zurückzuführen waren. Dadurch wurde bei einigen Patienten eine zu geringe Menge des Arzneimittels appliziert, was den Behandlungserfolg beeinträchtigte. Diese Überprüfung umfasst Depotformulierungen, die als Injektion unter die Haut oder in den Muskel appliziert werden und die den Wirkstoff langsam über einen bis sechs Monate freisetzen. Darunter fallen Implantate sowie Pulver und Lösungsmittel für die Zubereitung von Injektionen.

Leuprorelinhaltige Arzneimittel sind auch zur täglichen Injektion verfügbar. Diese Zubereitungen unterliegen aber nicht der Überprüfung, da keine Berichte zu Medikationsfehlern mit diesen Zubereitungen vorliegen.

Die Überprüfung leuprorelinhaltiger Depotzubereitungen gemäß Art. 31 der RL 2001/83/EG wurde auf Antrag von Deutschland gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da leuprorelinhaltige Arzneimittel alle national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dann eine Position abgibt.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depot-medicinal-products

TOFACITINIB (XELJANZ®): EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZU BLUTGERINNSELN IN DER LUNGE – EINSCHRÄNKUNGEN DER ANWENDUNG (laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-20/1485, gestartet am 17.05.2019)

Der PRAC hat empfohlen, dass Ärzte die zweimal täglich zu verabreichende Dosis von 10 mg Xeljanz® (Tofacitinib) nicht bei Patienten verschreiben dürfen, die einem hohen Risiko für Blutgerinnsel in der Lunge ausgesetzt sind. Dazu gehören Patienten mit Herzinsuffizienz, Krebs, vererbten Blutgerinnungsstörungen oder einer Vorgeschichte von Blutgerinnseln sowie Patienten, die kombinierte hormonelle Verhütungsmittel einnehmen, eine Hormonersatztherapie erhalten oder sich einer großen Operation unterziehen. Darüber hinaus sollten Ärzte andere Faktoren berücksichtigen, die das Risiko von Blutgerinnseln in der Lunge erhöhen können, wie Alter, Fettleibigkeit, Rauchen oder Immobilisation. Xeljanz® ist derzeit zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, psoriatischer Arthritis und schwerer Colitis ulcerosa zugelassen. Da 10 mg Xeljanz® die einzige empfohlene Anfangsdosis bei Colitis ulcerosa ist, dürfen Patienten mit einem hohen Risiko für Blutgerinnsel in dieser Indikation nicht auf Xeljanz® neu eingestellt werden. Hochrisikopatienten, die diese Dosis, unabhängig von der Grunderkrankung, aktuell einnehmen, sollen auf alternative Behandlungen umgestellt werden.

Die Patienten sollten ihre Dosierung von Xeljanz® nicht absetzen oder verändern, ohne mit ihrem Arzt gesprochen zu haben. Sie sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie Symptome wie Atembeschwerden, Brustschmerzen oder Schmerzen im oberen Rücken oder Aushusten von Blut bemerken, die auf das Vorhandensein eines Blutgerinnsels in der Lunge hinweisen könnten. Die neuen Empfehlungen sind vorläufig und folgen den bisherigen PRAC-Ratschlägen, die empfohlene Dosis von 5 mg zweimal täglich bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis nicht zu überschreiten.

Der PRAC wird nun eine Überprüfung aller verfügbaren Evidenz durchführen und nach Abschluss der Bewertung werden Patienten und medizinischem Fachpersonal aktualisierte Leitlinien zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen zu dem Verfahren können der Seite 43 ff der vorigen Ausgabe des Bulletins (02/2019) entnommen sowie beim BfArM und der EMA unter folgenden Links abgerufen werden:
www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/_node.html
www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz

ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®): EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZU IMMUNVERMITTELTEN ERKRANKUNGEN SOWIE HERZ-KREISLAUF-PROBLEMEN, EINSCHLIESSLICH TODESFÄLLEN – EINSCHRÄNKUNG DER ANWENDUNG WÄHREND DER ÜBERPRÜFUNG (laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-20/1483/C/3718/0028, gestartet am 12.04.2019)

Die Europäische Kommission hat am 12. April 2019 eine Überprüfung von Nutzen und Risiko des Multiple-Sklerose-Arzneimittels Lemtrada® (Alemtuzumab) eingeleitet, nachdem neue Berichte über immunvermittelte Erkrankungen sowie über schwerwiegende Herz-Kreislauf-Probleme nach Arzneimitteltherapie, darunter auch Meldungen mit tödlichem Ausgang, eingegangen waren.

Ärzte wurden am 24.04.2019 vom Zulassungsinhaber in einem Rote-Hand-Brief informiert. Als vorübergehende Maßnahme – bis das Bewertungsverfahren abgeschlossen sein wird – sollte eine Behandlung mit Lemtrada® nur bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose begonnen werden, bei denen die Erkrankung zuvor mit mindestens zwei den Krankheitsverlauf modifizierenden Therapien behandelt worden ist oder bei denen andere Therapien nicht angewendet werden können. Bei Patienten, die bereits mit Lemtrada® behandelt werden und davon profitieren, kann die Behandlung fortgesetzt werden.

Zusätzlich zu dieser Einschränkung hat der PRAC eine Aktualisierung der Produktinformationen für Lemtrada® empfohlen, um Patienten, Ärzte und Apotheker über Fälle von

- immunvermittelten Erkrankungen, einschließlich Autoimmunhepatitis (mit Leberschäden) und hämophagozytärer Lymphohistiozytose,
- Herz-Kreislauf-Problemen, die innerhalb von ein bis drei Tagen nach der Einnahme des Arzneimittels auftraten, einschließlich Blutungen in der Lunge, Herzinfarkt, Schlaganfall, zervikozepale Arterien-dissektion, und
- schwerer Neutropenie

zu informieren.

Ärzte sollten in Erwägung ziehen, die Behandlung bei Patienten zu beenden, bei denen Anzeichen dieser Zustände auftreten. Patienten sollten sofort medizinische Hilfe suchen, wenn Symptome auftreten. Die EU-Behörden werten nun alle verfügbaren Daten zu den Sicherheitsbedenken des Arzneimittels aus und prüfen, ob zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind, um die Patienten zu schützen und ob die zugelassene Anwendung geändert werden sollte.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada

FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (NOCH OHNE EMPFEHLUNG)

CYPROTERON: ÜBERPRÜFUNG DES MENINGEOMRISIKOS

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1488, gestartet am 11.07.2019)

Die EMA hat mit der Überprüfung cyproteronhaltiger Arzneimittel begonnen, die zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen verwendet werden, darunter übermäßiges Haarwachstum, Prostatakrebs und Akne. Es wird auch in der Hormonersatztherapie angewendet.

Im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens soll das Risiko der Entwicklung eines Meningeoms untersucht werden, einem seltenen, meist nicht bösartigen Tumor der Hirnhaut, die das Gehirn und das Rückenmark umschließt. Das mit einer täglichen Einnahme von mindestens 10 mg Cyproteron verbundene Risiko eines Meningeoms ist seit 2008 bekannt. Es wurde in die Produktinformationen für diese Arzneimittel aufgenommen – zusammen mit einem Hinweis, dass Cyproteron nicht bei Patienten angewendet werden sollte, bei denen ein Meningeom vorliegt oder in der Vergangenheit bestand. Zu diesem Zeitpunkt gab es jedoch keine Informationen über das Ausmaß und die Dosisabhängigkeit des Risikos.

Eine kürzlich in Frankreich durchgeführte Studie hat nun Hinweise ergeben, dass das Risiko der Entstehung eines Meningeoms – auch wenn es als sehr gering eingestuft wird – bei Frauen zunimmt, die über einen längeren Zeitraum hohe Dosen von Cyproteron einnehmen. Die Studie zeigte auch, dass sich das Risiko der Tumorbildung verringerte, wenn die Patientinnen die Behandlung mit Cyproteron für mindestens ein Jahr eingestellt hatten. Insgesamt blieb das Risiko aber etwas höher als bei unbehandelten Patientinnen. Aufgrund ihrer Lage im und um das Gehirn und Rückenmark können Meningeome ernste Probleme verursachen. Die französische Arzneimittelbehörde hat die EMA daher gebeten, dieses Risiko unter Berücksichtigung aller neuesten Daten zu untersuchen.

Der PRAC der EMA wird nun die verfügbaren Erkenntnisse prüfen und Empfehlungen abgeben, ob die Zulassungen cyproteronhaltiger Arzneimittel in der gesamten EU angepasst werden sollten.

Cyproteron hat antiandrogene Wirkungen, d. h., es blockiert die Wirkung von Androgenen, Sexualhormonen, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen vorkommen. Es wirkt in der gleichen Weise wie Progesteron, einem anderen Sexualhormon. Cyproteronhaltige Arzneimittel werden zur Behandlung verschiedener androgenabhängiger Erkrankungen wie Hirsutismus (übermäßiger Haarwuchs), Alopezie (Haarausfall), vorzeitige Pubertät, Amenorrhö (fehlende Regelblutung), Akne und Prostatakrebs eingesetzt. Sie werden auch in der Hormonersatztherapie angewandt. Cyproteronhaltige Arzneimittel enthalten entweder Cyproteron allein oder in einer niedrigeren Dosis in Kombination mit Östrogen. Cyproteron ist seit den 1970er Jahren in der EU national zugelassen, es ist verschreibungspflichtig und unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich.

Die Überprüfung cyproteronhaltiger Arzneimittel wurde auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden:

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/cyproterone-containing-medicinal-products

HOCHDOSIERTE, ESTRADIOLHALTIGE CREMES: EUROPÄISCHES BEWERTUNGSVERFAHREN ZUR ÜBERPRÜFUNG DER RISIKEN

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1482, gestartet am 11.04.2019)

Die EMA überprüft erneut hochdosierte, estradiolhaltige Cremes (0,01 % Gew./Gew.), die vaginal zur Behandlung von Frauen mit Vaginalatrophie nach der Menopause angewendet werden. Die Risikoüberprüfung dient der Bewertung des Risikos der systemischen Aufnahme (d. h. in den gesamten Körper) von Estradiol aus diesen Cremes, da das zu ähnlichen Nebenwirkungen führen kann wie die systemische Anwendung von Estradiol in der Hormonersatztherapie.

Weitere Informationen zu dem Verfahren können der Seite 45 ff der vorigen Ausgabe des Bulletins (02/2019) entnommen sowie beim BfArM und der EMA unter folgenden Links abgerufen werden: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/_node.html
www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use

FLUOROURACIL UND VERWANDTE WIRKSTOFFE: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZUM SCREENING VON PATIENTEN VOR DER BEHANDLUNG

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1481, gestartet am 15.03.2019)

Die EMA hat ein Verfahren zur Überprüfung von fluorouracilhaltigen Arzneimitteln (auch bekannt als 5-Fluorouracil oder 5-FU) sowie den verwandten Wirkstoffen Capecitabin, Tegafur und Flucytosin, die im Körper in 5-Fluorouracil umgewandelt werden, gestartet. Im Rahmen des Verfahrens werden verfügbare Screeningmethoden und ihr Stellenwert bei der Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Nebenwirkungen untersucht.

Weitere Informationen auf Seite 40 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2019: www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2019/1-2019.pdf.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal

// Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen //

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8–11 July 2019 PRAC meeting. 5 August 2019, EMA/PRAC/347675/2019

PRAC-SITZUNG VOM 08. BIS 11. JULI 2019

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juli 2019

Parenterale Ernährungsprodukte, die Aminosäuren und/oder Lipide mit oder ohne Zugabe von Vitaminen und/oder Spurenelementen enthalten – unerwünschte Ereignisse bei Neugeborenen, denen nicht lichtgeschützte Lösungen verabreicht wurden (EPITT Nr. 19423)

Die Lichtexposition von Lösungen für die intravenöse parenterale Ernährung kann insbesondere nach Zugabe von Spurenelementen und/oder Vitaminen aufgrund der Bildung von Peroxiden und anderen Abbauprodukten negative Auswirkungen auf den Behandlungserfolg bei Neugeborenen haben. Bei der Verabreichung an Neugeborene und Kinder unter zwei Jahren sollten diese parenteralen Ernährungsprodukte bis zum Abschluss der Verabreichung vor Umgebungslicht geschützt werden.

Der PRAC hat die von den Zulassungsinhabern bereitgestellten Daten bewertet und stimmt überein, dass die Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen. Weiterhin soll ein Rote-Hand-Brief bereitgestellt werden.

Mesalazin – Nephrolithiasis (EPITT Nr. 19405)

Basierend auf der Bewertung der Daten bezüglich des Risikos für Nephrolithiasis unter der Behandlung mit Mesalazin, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Mesalazin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses Risikos bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Es wurden Fälle von Nephrolithiasis bei Verabreichung von Mesalazin gemeldet, einschließlich Nierensteinen mit einem Gehalt von 100 Prozent Mesalazin. Es wird empfohlen, während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen.

Ondansetron – Signal für Geburtsfehler nach pränataler Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft aufgrund neuerer Veröffentlichungen (EPITT Nr. 19353)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen, einschließlich der Antworten der Autoren Zambelli und Huybrechts bzgl. einer durchgeführten Studie sowie des Originators (Novartis) auf vom PRAC gestellte Fragen, und der methodischen Qualität der bewerteten Studien stimmt der PRAC überein, dass alle Zulassungsinhaber von Ondansetron enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der Empfehlung des PRAC Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses Risikos zu ergänzen.

Ausgehend von der Erfahrung beim Menschen aus epidemiologischen Studien wird vermutet, dass Ondansetron orofaziale Fehlbildungen verursacht, wenn es im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht wird. In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten verbunden (drei zusätzliche Fälle pro 10.000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko 1,24, [95 %-KI: 1,03–1,48]). Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche

Ergebnisse. Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität.

Ondansetron sollte nicht während des ersten Trimenons der Schwangerschaft angewendet werden.

Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Hemmer zur systemischen Anwendung – Arterien-dissektionen und Aneurysmen (EPITT Nr. 19330)¹

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen nach Auswertung der Daten aus EudraVigilance und Konsultation der Zulassungsinhaber ist der PRAC übereingekommen, dass die Produktinformationen von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Hemmern zur systematischen Anwendung aktualisiert werden sollen, um das Risiko für Arterien-dissektionen und Aneurysmen wiederzugeben. Die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln mit den in der Fußnote aufgelisteten Wirkstoffen sollen innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arterien-dissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juli 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Imiquimod	19441	Pemphigus, Neuerkrankung oder Rückfall

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juli 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
parenterale Ernährungsprodukte, ² die Aminosäuren und/oder Lipide mit oder ohne Zugabe von Vitaminen und/oder Spurenelementen enthalten	19423	unerwünschte Ereignisse bei Neugeborenen, denen nicht lichtgeschützte Lösungen verabreicht wurden	siehe Seite 42 Information mittels Rote-Hand-Brief mit einem Zulassungsinhaber als Kontaktpunkt für die nationale Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedstaat als Bevollmächtigter für die anderen Zulassungsinhaber
Natalizumab	19365	Psoriasis	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

¹ Aflibercept; Axitinib; Bevacizumab; Cabozantinib; Lenvatinib; Nintedanib; Pazopanib; Ponatinib; Ramucirumab; Regorafenib; Sorafenib; Sunitinib; Tivozanib; Vandetanib

² zugelassen für Neugeborene und Kinder unter zwei Jahren

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Ondansetron; andere 5-HT3- Rezeptorantagonisten: Granisetron, Palonosetron, Palonosetron/Netupitant, Tropisetron	19353	Signal für Geburtsfehler nach pränataler Exposition im ersten Trimenon der Schwanger- schaft aufgrund neuerer Veröf- fentlichungen	siehe Seite 42 nationale Abstimmung der Risikokom- munikation durch die zuständigen nati- onalen Behörden, Bewertung im näch- sten PSUR (Vorlage am 22.10.2019 für Palonosetron, 19.12.2019 für Netupitant/Palonosetron, 28.12.2019 für Granisetron [transdermales Pflaster], 19.05.2021 für Granisetron [von transdermalem Pflaster abweichende Formulierungen], entsprechend dem nationalen PSUR-Zyklus für Tropisetron

EMA: PRAC recommenda-
tions on signals. Adopted at
the 11–14 June 2019 PRAC
meeting. 8 July 2019, EMA/
PRAC/303951/2019

PRAC-SITZUNG VOM 11. BIS 14. JUNI 2019

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2019

Loperamid – Brugada-Syndrom im Zusammenhang mit Loperamid-Missbrauch (EPITT-Nr. 19379)

Unter Berücksichtigung der vorhandenen Informationen stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Loperamid enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich des Risikos einer Demaskierung eines vorhandenen Brugada-Syndroms bei Überdosierung zu ergänzen.

Propylthiouracil – Risiko angeborener Anomalien (EPITT-Nr. 19358)

Unter Berücksichtigung der vorhandenen Informationen aus EudraVigilance und Tier- sowie epidemiologischen Studien stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Propylthiouracil enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich des Risikos von angeborenen Anomalien zu ergänzen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die potenziellen Risiken der Propylthiouracil-Einnahme während der Schwangerschaft informiert werden. Eine Hyperthyreose bei Schwangeren sollte angemessen behandelt werden, um schwerwiegenden Komplikationen bei Mutter und Fetus vorzubeugen.

Bei der Bewertung des Risikos ist zu berücksichtigen, dass Tierversuche in Bezug auf die Reproduktionstoxizität unzureichend sind und epidemiologische Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des Risikos angeborener Fehlbildungen liefern. Propylthiouracil kann allerdings die menschliche Plazentaschranke überwinden.

Vor der Behandlung mit Propylthiouracil während der Schwangerschaft muss eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. Propylthiouracil sollte während einer Schwangerschaft in der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen verabreicht werden. Bei einer Anwendung von Propylthiouracil während der Schwangerschaft wird eine engmaschige Überwachung der Mutter sowie des Fetus bzw. Neugeborenen empfohlen.

Rivaroxaban – vorzeitige Beendigung der GALILEO-Studie bei Patienten, denen durch eine Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) eine künstliche Herzklappe eingesetzt wurde (EPITT-Nr. 19294)

Unter Berücksichtigung der Abschlussergebnisse der vorzeitig beendeten GALILEO-Studie sowie von verfügbaren Informationen aus weiteren klinischen Studien und Spontanmeldungen ist der PRAC übereingekommen, dass Rivaroxaban nicht zur Thromboprophylaxe bei Patienten angewendet werden sollte, bei denen kürzlich eine Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) durchgeführt wurde. Die Zulassungsinhaber von Rivaroxaban enthaltenden Arzneimitteln sollen innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Secukinumab – generalisierte exfoliative Dermatitis (EPITT-Nr. 19354)

Unter Berücksichtigung der vorhandenen Informationen aus EudraVigilance, Literatur und einem kumulativen Review der Firma Novartis ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber von Cosentyx® (Secukinumab) innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses seltenen Risikos bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen. Die Fälle des Auftretens einer exfoliativen Dermatitis wurden bei Patienten mit diagnostizierter Psoriasis berichtet.

Sulfasalazin – Beeinflussung von Reaktionstests mit Nicotinamidadenindinukleotid/ Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADH/NADP) (EPITT-Nr. 19351)

Basierend auf der Bewertung der vorhandenen Datenquellen (u. a. Literatur und EudraVigilance) stellt der PRAC fest, dass die neuesten Daten zeigen, dass Sulfasalazin ein Risiko für die Beeinflussung von Reaktionstests mit Nicotinamidadenindinukleotid/Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADH/NADP) darstellt. Daher ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber von Sulfasalazin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses möglichen Risikos zu ergänzen.

Mehrfach wurden mögliche Auswirkungen auf Messungen von Normetanephrin im Urin mittels Flüssigchromatografie bei Patienten berichtet, die Sulfasalazin oder seinen Metaboliten Mesalamin/Mesalazin ausgesetzt waren. Sulfasalazin oder seine Metaboliten können Auswirkungen auf die UV-Absorption, insbesondere bei 340 nm, haben und bestimmte Laboruntersuchungen beeinträchtigen, bei denen NAD(H) oder NADP(H) zur Messung der UV-Absorption im Bereich dieser Wellenlänge eingesetzt werden. Beispiele für solche Tests können auch die Nachweisverfahren für Harnstoff, Ammoniak, LDH, α -HDH und Glukose sein. Es ist möglich, dass Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatinkinase (Muskel/Gehirn) (CK-MB), Glutamatdehydrogenase (GLDH) oder Thyroxin bei einer hochdosierten Behandlung mit Sulfasalazin ebenfalls beeinflusst werden. Bitte halten Sie Rücksprache mit dem Prüflabor über die verwendete Methodik. Bei Patienten, die Sulfasalazin erhalten, ist bei der Interpretation dieser Laborergebnisse Vorsicht geboten. Die Ergebnisse sollten in Verbindung mit klinischen Befunden interpretiert werden.

Temozolomid – Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19332)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der Literatur sowie dem bekannten Zusammenhang der Einnahme von Temozolomid und dem Auftreten schwerer Hautreaktionen ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber von Temozolomid enthaltenden

Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich des möglichen Risikos für das Auftreten von Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Topiramamat – Uveitis (EPITT Nr. 19345)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen, einschließlich eines kumulativen Reviews, hinsichtlich des Auftretens doppelseitiger Uveitiden kurz nach Beginn einer Behandlung mit Topiramamat bei einigen Patienten ohne verursachende Begleiterkrankungen und relativ schneller Rückbildung nach Therapieabbruch folgert der PRAC, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Topiramamatgabe und dem Auftreten einer Uveitis besteht. Daher sollen die Zulassungsinhaber von Topiramamat enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses Risikos bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Azacitidin	19422	progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Durvalumab	19416	Pemphigoid
Pembrolizumab	19427	gastrointestinales Ulkus

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Dipeptidyl-Peptidase-4[DPP-4]-Inhibitoren, ³ GLP-1[Glucagon-Like-Peptide-1]-Agonisten ⁴	19343	erhöhtes Risiko für Cholangiokarzinom bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Temozolomid	19332	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	siehe Seite 45 Diskussion der Notwendigkeit evtl. Ergänzungen in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften und im Abschnitt 2 der Packungsbeilage (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung) (Einreichung bis zum 10. Oktober 2020 im nächsten PSUR)

Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. September 2019 (aus Tagesordnung)

³ Alogliptin; Linagliptin; Saxagliptin; Sitagliptin; Vildagliptin

⁴ Albiglutid; Dulaglutid; Exenatid; Liraglutid; Lixisenatid; Semaglutid

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
Adalimumab (EPITT 19457)	Perikarditis
Anastrozol (EPITT 19449)	Halluzinationen
Durvalumab (EPITT 19451)	Myasthenia gravis
Ibrutinib (EPITT 119444)	neutrophile Dermatose
Immun-Checkpoint-Inhibitoren ⁵ (EPITT 19464)	Tuberkulose
Prasugrel (EPITT 19463)	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR)
Sacubitril/Valsartan (Kombination) (EPITT 19448)	ventrikuläre Arrhythmien
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Abirateron (EPITT 19445)	Hypoglykämie aufgrund von Wechselwirkung mit Sulfonylharnstoffen
Golimumab (EPITT 19460)	entzündliche Myopathien
Sitagliptin (EPITT 19466)	Rhabdomyolyse
laufende Signalverfahren	
Ibrutinib (EPITT 19369)	ischämischer Schlaganfall
Ibuprofen (EPITT 19409)	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Omalizumab (EPITT 19385)	erworbene Hämophilie
Pembrolizumab (EPITT 19381)	Optikusneuritis
Perampnel (EPITT 19383)	Hepatotoxizität
SGLT2-Inhibitoren ⁶ (EPITT 19355)	neue Informationen bzgl. des bekannten Zusammenhangs zwischen Therapie mit SGLT2-Inhibitoren und dem Auftreten einer diabetischen Ketoazidose bei chirurgischen Patienten
Teriflunomid (EPITT 19366)	Psoriasis
Ticagrelor (EPITT 19375)	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR)
Tocilizumab (EPITT 19360)	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 11. bis 14. Juni, 08. bis 11. Juli sowie 02. bis 05. September 2019 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights

⁵ Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab

⁶ Wirkstoffe: siehe Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 02-05 September 2019. EMA/PRAC/483724/2019, 2 September 2019

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

23.09.2019 **INGENOLMEBUTAT (PICATO®): VORSICHT BEI DER BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT HAUT-KREBSANAMNESE**

Die Firma LEO Pharma informiert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass bei Patienten, die mit Ingenolmebutat behandelt wurden, Fälle von Plattenepithelkarzinomen gemeldet wurden. Darüber hinaus zeigen einige klinische Studien eine erhöhte Inzidenz von Hautkrebs. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Patienten darauf hinweisen, dass sie auf das Auftreten von neu entstandenen Hautveränderungen achten und solche Veränderungen unverzüglich ärztlich abklären lassen sollen. Ingenolmebutat soll bei der Behandlung von Patienten mit Hautkrebsanamnese mit Vorsicht angewendet werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

17.09.2019 **CARMUSTIN (IMPLANTAT): RISIKO FÜR PNEUMOCEPHALUS UND LOKALE BLUTGEFÄSSVERÄNDERUNGEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/ CMDH/281882/2019 VOM 29.05.2019**

Für Gliadel liegen Berichte über Fälle von Luftansammlung an der Implantationsstelle, manchmal in Verbindung mit neurologischen Symptomen (Hemiplegie, Aphasie, Krampfanfälle), vor. Veränderungen der Gefäßwände zerebraler Blutgefäße in der Nähe der Gliadel-Implantate, einschließlich Fälle von Aneurysma mit daraus resultierenden zerebralen Blutungen mehrere Monate nach dem Einsetzen des Gliadel-Implantates, wurden beschrieben. Ob diese Veränderungen durch das Gliadel-Implantat hervorgerufen wurden, konnte nicht festgestellt werden. Das Einsetzen von Gliadel-Implantaten angrenzend an große zerebrale Blutgefäße ist zu vermeiden. Laut dem o.g. Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 06.09.2019 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

17.09.2019 **INDINAVIRSULFAT (CRIXIVAN®): AUSSERVERTRIEBNAHME CRIXIVAN® 200 MG ZUM 30.09.2019 UND CRIXIVAN® 400 MG ZUM 30.12.2019**

MSD SHARP & DOHME GMBH teilt in einem Informationsbrief mit, dass die Produkte CRIXIVAN® 200 mg (360 Kapseln) zum 30.09.2019 und CRIXIVAN® 400 mg (180 Kapseln) zum 31.12.2019 aus dem Handel genommen werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

17.09.2019 **NITROSAMIN: EMA ENTWICKELT LEITLINIEN ZUR VERMEIDUNG VON NITROSAMINVERUNREINIGUNGEN IN HUMANARZNEIMITTELN**

Auf der Grundlage der bereits mit der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) durchgeführten Arbeiten wird der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Inhabern von Zulassungen nun Leitlinien zur Vermeidung von Nitrosaminverunreinigungen zur Verfügung stellen, die sie neben ihrer Kenntnis der Herstellungsverfahren ihrer Produkte berücksichtigen sollten. Der Ausschuss wird auch alle verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse über das Vorhandensein von Nitrosaminen in Arzneimitteln bewerten und die Regulierungsbehörden bei Maßnahmen beraten, die zu ergreifen sind, wenn Unternehmen in ihren Arzneimitteln Nitrosaminverunreinigungen finden. Darüber hinaus wird der Ausschuss prüfen, ob für andere Arzneimittel als solche, die chemisch synthetisierte Wirkstoffe enthalten, Leitlinien entwickelt werden sollen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

17.09.2019 **RANITIDIN: RÜCKRUF VON RANITIDINHALTIGEN ARZNEIMITTELN**

Das BfArM informiert darüber, dass in der Europäischen Union ein Rückruf von Arzneimitteln erfolgt, die den von dem Wirkstoffhersteller Saraca Laboratories Limited hergestellten Wirkstoff Ranitidin enthalten. Es liegen Indizien vor, dass auch der Wirkstoff weiterer Wirkstoffhersteller von der Verunreinigung betroffen sein könnte. Ranitidinhaltige Arzneimittel werden zur Kontrolle der Magensäureproduktion bei Sodbrennen, zur Behandlung der Refluxerkrankungen und zur Prophylaxe von Magengeschwüren eingesetzt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

BfArM: www.bfarm.de --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb